

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Зайнуллина Олеся Николаевна

**Современные возможности комплексного подхода к диагностике и лечению
атопического дерматита у детей**

3.1.21. Педиатрия

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Печкуров Дмитрий Владимирович,

доктор медицинских наук, профессор

Хисматуллина Зарема Римовна

Уфа – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Атопический дерматит у детей: современные представления об эпидемиологии и этиологии.....	16
1.2 Микробный пейзаж основных биотопов у детей с атопическим дерматитом.....	21
1.2.1 Микробиоценоз кожи у детей в норме и при атопическом дерматите...	22
1.2.2 Микробиоценоз кишечника у детей с атопическим дерматитом	27
1.3 Иммунопатогенез атопического дерматита	37
1.4 Современные подходы к лечению и оценке эффективности терапии атопического дерматита у детей	46
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования	55
2.2 Методы клинико-лабораторного обследования детей с атопическим дерматитом	58
2.3 Иммуноферментные методы исследования	63
2.4 Микробиологическое исследование кожи и кала.....	64
2.5 Инструментальные методы исследования	72
2.6 Методы лечения детей с атопическим дерматитом	76
2.7 Методы статистической обработки результатов исследования.....	78
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ	82

3.1 Результаты клинического и лабораторного обследования детей с атопическим дерматитом.....	82
3.2 Особенности микробной обсемененности кожи и кишечника	92
3.3 Видовой состав облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника в диаде «мать+ребенок с атопическим дерматитом»	99
ГЛАВА 4. НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ.....	103
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ.....	122
5.1 Эффективность коррекции кишечной микробиоты и функциональных расстройств кишечника у детей с атопическим дерматитом в результате применения пробиотиков.....	122
5.2 Эффективность наружного лечения атопического дерматита тяжелой степени, осложненного вторичным инфицированием кожи.....	137
5.3 Эффективность комплексной последовательной наружной терапии атопического дерматита с последующей проактивной поддерживающей терапией и добавлением увлажняющих средств.....	147
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	167
ВЫВОДЫ	187
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	190
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЕИ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	191
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	192
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	194

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Атопический дерматит (АтД) – это мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [16]. Значимость проблемы АтД у детей определяется ростом заболеваемости, сложным патогенезом, рецидивирующим течением и недостаточной эффективностью стандартной терапии.

По данным эпидемиологических исследований, распространённость АтД в России с каждым годом растет на 5–6%. Распространенность АтД среди детского населения составляет до 20% [10; 117]. Высокий уровень заболеваемости АтД, его дебют в раннем возрасте, непрерывно рецидивирующее течение при наличии тенденции к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм, снижение приверженности пациентов к лечению придают вопросам выбора рациональной стратегии и тактики ведения данного дерматоза особую актуальность [16; 20].

Хроническое течение аллергического воспаления кожи и вовлечение в патологический процесс многих органов и систем при АтД создают значительные трудности в лечении больных. Существует три направления терапии заболевания: лечебно-косметический уход за кожей, направленный на восстановление поврежденного эпидермального барьера, наружная противовоспалительная терапия, направленная на купирование воспаления и зуда, и устранение триггерных факторов. Проводимая при АтД терапия является патогенетической и включает элиминацию специфических и неспецифических факторов, вызывающих его обострение, уход за кожей, направленный на устранение ее сухости, проведение противовоспалительной терапии (топические глюкокортикостероиды (ГКС), ингибиторы кальциневрина), назначение антигистаминных препаратов, иммунных супрессоров [17; 125]. Основной целью лечения является купирование обострения и достижение контроля АтД [20; 127; 202].

Несмотря на появление большого количества новых средств лечения АтД, терапия заболевания недостаточно результативна. До настоящего времени проводится изучение патогенетических механизмов, воздействие на которые позволило бы повысить эффективность лечения. Ведется активный поиск дополнительных критериев оценки тяжести АтД, определения оптимальной топической персонализированной терапии, контроля ее эффективности и безопасности, что может быть решено на основе неинвазивных инструментальных методов оценки состояния кожи [142; 179; 199].

Внимание исследователей привлекает проблема изучения видового разнообразия биотопов кожи и кишечника при АтД, которая стала особенной эффективной на сегодняшний день благодаря широкому использованию метода MALDI-ToF MS, который не требует дорогостоящих реактивов и позволяет получить данные о значительном количестве различных микроорганизмов, которые были выделены из клинического материала [82; 154; 250; 321]. Практическим воплощением этой возможности является дифференцированное включение в схему лечения АтД пробиотических штаммов в соответствии с дефицитом конкретных видов облигатных микроорганизмов в кишечном содержимом или на коже.

Поднимается вопрос о превалирующей роли не одного вида микроорганизма в развитии сенсбилизации, а о значении многокомпонентных сообществ условно-патогенной микрофлоры [105; 161]. При этом возникает необходимость систематизации степеней дисбиоза кожи, разработки персонализированного подхода к назначению наружной противомикробной терапии, определения взаимосвязи биоценоза кожи и кишечника у детей с АтД [8; 24; 298].

Мультифакториальная природа АтД позволяет предположить, что значительную роль в его патогенезе играют как локальные процессы в кожных покровах с привлечением иммунокомпетентных, эпителиальных клеток и синтезируемых ими цитокинов, так и системные изменения, затрагивающие весь организм и связанные с общими иммунорегуляторными факторами [31; 176; 185].

Российскими и европейскими учеными установлено, что у детей с АтД снижена иммунологическая резистентность и показатели местного иммунитета [97; 145; 182; 248]. Таким образом, имеется необходимость углубленного изучения факторов иммунитета, как биомаркеров активности патологического процесса, разработки дифференцированного подхода к диагностике и лечению АтД с учетом микробной контаминации кожи и кишечника, состояния кожного покрова по данным неинвазивных инструментальных методов исследования. В связи с этим в настоящей работе проведен системный анализ имеющихся в мировой литературе данных, спланированы и осуществлены клинические, микробиологические, иммунологические, инструментальные исследования, призванные решить многогранную проблему диагностики и лечения АтД у детей.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы в понимании патогенеза АтД достигнут определенный прогресс. В работах профессоров В.И.Альбановой, И.И. Балаболкина достаточно полно описаны вопросы этиопатогенеза, клинических проявлений и методов лечения заболевания.

Исследованиями ряда авторов, в частности С.В.Батыршиной, М.Тomic-Canic, M.Sun доказывається связь АтД с микробной колонизацией различных биотопов организма, при этом главенствующая роль отводится коже и желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), так как именно с ними ассоциируется до 90% всего микробиома человека. Изучением микробиоценоза кожи при АтД занимались профессора Г.И.Смирнова, М.Н.Репецкая, в работах которых отражены вопросы нарушений кожного барьера, создающие благоприятные условия для роста бактериальной и грибковой микрофлоры. В тоже время, как показали исследования профессоров С.В.Бельмера, Н.Г.Короткий, А.А.Тихомирова, значительную роль в формировании и поддержании патологического процесса на кожных покровах при АтД играет изменение микрофлоры кишечника.

Внимание исследователей привлекает проблема анализа видового разнообразия микрофлоры видовой характеристики кожи и кишечника при АтД. М.Н.Репецкой, Н.У. Park и другими авторами значительное внимание уделялось контаминации кишечника *Staphylococcus aureus*. Однако, полученные в последние годы А.В.Бабкиным, Л.К.Знаменской и рядом авторов данные показывают возрастающую роль условно-патогенных энтеробактерий в качестве триггера развития АтД. Начинает подниматься вопрос о превалирующей роли не одного вида микроорганизма в развитии сенсибилизации при АтД, а о значении многокомпонентных сообществ условно-патогенной микрофлоры, которые могут влиять на функционирование всего организма, а не только ЖКТ.

Изучению видового разнообразия кишечной микрофлоры методом MALDI ToF MS посвящены работы Н.В.Малинина, Г.А.Осипова, А.А.Кожевникова, К.В.Раскина и др. Однако до последнего времени не уделялось должного внимания комплексному изучению видового состава и взаимосвязи микрофлоры кожи и кишечника.

Нельзя не согласиться с мнением Ю.Ю.Штиршнайдера и И.Л.Шливно, что задача персонализации терапии, оценки ее эффективности и безопасности может быть решена только на основе использования неинвазивных методов оценки морфологического и функционального состояния кожи, в частности ОКТ, УЗИ и корнеометрии.

Российскими и европейскими учеными установлено, что основным механизмом в патогенезе АтД является дисфункция иммунной системы [97; 182; 248]. Одним из возможных путей решения данной проблемы является выявление патогенетически значимых звеньев у конкретного индивида [240].

Таким образом, исследованиями многих авторов созданы предпосылки для углубленного изучения иммунологических факторов, характеризующих ответ на микробные агенты у детей с АтД, разработки дифференцированного подхода к диагностике и лечению АтД с учетом микробной контаминации кожи и кишечника, состояния кожного покрова по данным ОКТ, УЗИ и корнеометрии.

Цель исследования

Разработать комплексный подход к диагностике и лечению atopического дерматита у детей с учетом морфологии кожного покрова, микробиоценоза кожи и кишечника, показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета, обеспечивающий повышение эффективности терапии обострений и профилактику прогрессирования заболевания.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности состояния здоровья детей с atopическим дерматитом, способствующие развитию данной патологии.
2. Оценить состояние биоценоза кишечника с использованием метода MALDI-ToF MS, разработать способ прогнозирования течения atopического дерматита у детей с дисбактериозом кишечника.
3. Оценить роль облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника в диаде «мать+ребенок с atopическим дерматитом», как фактора семейной предрасположенности программирования развития atopического дерматита.
4. Дать видовую характеристику состава микробиоценоза кожи у детей с atopическим дерматитом методом MALDI-ToF MS, разработать классификацию степеней дисбиоза кожи.
5. Изучить показатели гуморальных факторов врожденного иммунитета в сыворотке крови, слюне и кале у детей с atopическим дерматитом и установить связь этих показателей с тяжестью клинических проявлений дерматоза.
6. Провести прижизненную морфофункциональную диагностику кожи у детей с atopическим дерматитом и оценку эффективности лечения с помощью комплекса неинвазивных инструментальных методов исследования кожи (ОКТ, УЗИ и корнеометрия).
7. Разработать и апробировать алгоритм диагностики и лечения atopического дерматита у детей с учетом комплекса результатов неинвазивных

инструментальных методов исследования кожи, видового состава микрофлоры кожи и кишечника и показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета, провести оценку его эффективности.

Научная новизна работы

В настоящей работе впервые разработан способ прогнозирования степени тяжести АтД у детей с дисбактериозом кишечника, обеспечивающий раннее диагностирование и прогнозирование перехода АтД у детей в более тяжелый клинический вариант.

Впервые изучен состав микрофлоры кишечника у детей с АтД с видовой идентификацией выделенных культур микроорганизмов методом MALDI-ToF MS и предложен способ лечения методом индивидуального подбора пробиотического препарата, что обеспечило сокращение сроков лечения и увеличение длительности клинической ремиссии.

Разработан персонифицированный подход к назначению пробиотической терапии при АтД у детей с сопутствующим дисбактериозом кишечника в зависимости от степени дисбактериоза кишечника и степени тяжести АтД.

Впервые выявлено совпадение облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника в парах «мать+ребенок с АтД», что является фактором, программирующим развитие АтД у ребенка.

Разработан способ определения степени дисбиотических нарушений кожи у детей. Разработан индивидуализированный подход к назначению наружной антибактериальной терапии при АтД у детей, осложненного вторичным инфицированием. Разработан способ прогнозирования риска резистентности к терапии АтД у детей, осложненного вторичным инфицированием.

Впервые проведена интегральная оценка иммунологических факторов по показателям хемокинов, толл-подобных рецепторов 2 типа, тимусстромального лимфопоэтина, антимикробных пептидов, как биомаркеров тяжести АтД.

Впервые изучена возможность использования ОКТ для прижизненной оценки морфологического состояния кожи в очагах поражения в процессе терапии АтД у детей с целью ее индивидуализации, оптимизации и контроля эффективности и безопасности.

Практическая значимость

Изучение микробной контаминация кожи и кишечника у детей с АтД, а также взаимосвязи микрофлоры данных биотопов с тяжестью дерматоза позволяет повысить эффективность лечения данной клинической группы.

Оценка врожденного иммунитета по уровню показателей в биологических средах и выявленный дисбаланс показателей у детей с АтД различной степени тяжести позволяет рекомендовать включение данного подхода в комплекс клинико-лабораторных методов обследования, а также для критерия оценки активности воспалительного процесса и прогноза заболевания.

Внедрение ОКТ и УЗИ кожи в стандарт диагностики АтД на специализированном этапе позволяют более полно оценивать степень поражения кожного покрова, оптимизировать местную терапию.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм способствует индивидуализации и оптимизации подходов к диагностике и лечению АтД у детей. Результаты проведенных исследований позволяют обосновать возможность применения дифференцированного подхода к ведению пациентов с АтД с учетом комплекса результатов неинвазивных инструментальных методов исследования, видового состава микрофлоры кожи и кишечника и показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Атопический дерматит у детей характеризуется семейной отягощенностью, сочетается с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальной пищевой аллергией, нарушениями микробиоценоза кожи и кишечника, которые во многом определяют его течение.

2. Назначение пробиотических препаратов на фоне базисного лечения атопического дерматита у детей, основанное на предварительном микробиологическом исследовании кала с видовой идентификацией выделенных культур методом MALDI-ToF MS обеспечивает повышение эффективности терапии и увеличивает длительность ремиссии.

3. Разработанный способ определения степени дисбиотических нарушений кожи у детей с атопическим дерматитом, осложненным вторичным инфицированием, с идентификацией микроорганизмов методом MALDI-ToF MS позволяет провести индивидуализированный подбор наружной терапии с учетом микробной контаминации кожи.

4. Определение гуморальных факторов врожденного иммунитета в биологических средах пациента с атопическим дерматитом подтверждает их значимость в индукции аллергических процессов и связи показателей с тяжестью клинических проявлений дерматоза, что может рассматриваться в качестве биомаркеров активности патологического процесса.

5. Использование неинвазивных методов диагностики кожи (ОКТ, УЗИ, корнеометрия) позволяет обеспечивать контроль и своевременную коррекцию лечения атопического дерматита у детей, как во время обострения, так и во время ремиссии, что обуславливает персонифицированный подход к пациентам.

6. Предложенный алгоритм диагностики и лечения атопического дерматита у детей с учетом комплекса результатов неинвазивных инструментальных методов исследования, видового состава микрофлоры кожи и кишечника и показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета позволяет персонифицировать тактику лечения и проводить оценку его эффективности.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были представлены на: XVII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2017); научно-практической конференции с международным участием «Импортозамещение, доступная медицинская помощь и равные возможности в дерматологии» (Москва, 2017); VIII Межрегиональном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2018); IV Всероссийском съезде АДАИР (Москва, 2018); XXV Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2018); XII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2019); XXVI Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2019); Шестом Поволжском научно-образовательном форуме по вопросам охраны мужского, женского и детского здоровья «Мы и наши дети» (Самара, 2019); Республиканской конференции «Актуальные аспекты дерматовенерологии и косметологии» (Уфа, 2019); Республиканской научно-практической конференции «Современные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Уфа, 2019); 84-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2019); Республиканской научно-практической конференции «Современные вопросы дерматологии и косметологии» (Уфа, 2021); 11 Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2021); XVIII Российском конгрессе с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2021).

Апробация диссертации была проведена на совместном заседании проблемных комиссий «Особенности детского организма в норме и при патологии» и «Проблемы инфектологии и лабораторной медицины» ФГБОУ ВО

«Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №28 от 2 июня 2021 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад состоит в непосредственном участии автора на всех этапах диссертационного исследования: выбор направления исследования диссертационной работы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования, анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработка дизайна исследования, формулировка цели и задач, сбор биологического материала, статистическая обработка, интерпретация и анализ данных клинических и лабораторных исследований.

Автор самостоятельно участвовал в подготовке всех научных публикаций и апробации результатов исследования, а также в написании и оформлении данной рукописи диссертации.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 35 научных работ, в том числе 22 – в изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них 15 – в журналах, индексируемых в базе Scopus, опубликована 1 монография. Получены 3 патента на изобретения, зарегистрированы 4 программы для ЭВМ.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу детских отделений ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер

№1 (г.Уфа), ГБУЗ РБ Кожно-венерологический диспансер (г. Салават), ГБУЗ «ЧОККВД» (г. Челябинск).

Полученные результаты исследования используются при чтении лекций и проведении практических занятий кафедры детских болезней и кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кафедры госпитальной педиатрии и кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Получены патенты:

1. «Способ оценки степени тяжести атопического дерматита методом оптической когерентной томографии» (Патент на изобретение РФ №2 692 955 от 28.06.2019);
2. «Способ лечения атопического дерматита у детей пробиотическими препаратами с учетом микробиологического исследования кала» (Патент на изобретение РФ № 2 702 229 от 07.10.2019);
3. «Способ прогнозирования степени тяжести атопического дерматита у детей с сопутствующим дисбактериозом кишечника» (Патент на изобретение РФ №2 692 803 от 27.06.2019);
4. Персонализированный подход к назначению терапии при атопическом дерматите у детей (программа для ЭВМ РФ №2019614551 от 18.03.2019);
5. Индивидуализированный подход к назначению антибактериальной терапии при атопическом дерматите у детей, осложненном вторичным инфицированием (программа для ЭВМ РФ №2019666913 от 29.11.2019);
6. Прогнозирование резистентности к терапии атопического дерматита, осложненного вторичным инфицированием, у детей (программа для ЭВМ РФ №2020610436 от 14.01.2020);
7. Определение степени дисбиотических нарушений кожи у детей (программа для ЭВМ РФ №2021669607 от 01.12.2021).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифрам научных специальностей: 3.1.21. – педиатрия, как области клинической медицины, изучающая происхождение, особенности течения, лечения и профилактики болезней детского возраста с учетом особенностей растущего организма и 3.1.23. – кожные и венерические болезни, как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов дерматологических заболеваний, в частности atopического дерматита у детей.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 235 страницах машинописного текста, иллюстрирована 1 схемой, 49 таблицами, 29 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 379 источников, в том числе 224 отечественных и 155 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Атопический дерматит у детей: современные представления об эпидемиологии и этиологии

АтД – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [11]. Развивается, как правило, у детей с наследственной предрасположенностью к атопии и обусловлен гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям [1; 14; 20; 311].

В структуре кожных заболеваний АтД составляет от 20% до 40%. Распространенность АтД среди детей и подростков составляет до 20%, среди взрослого населения – 2-8% [252]. Согласно данным Федерального статистического наблюдения в 2018 году в Российской Федерации заболеваемость АтД составила 188,2 случаев на 100 тыс. населения, а распространенность – 426,3 случая на 100 тыс. всего населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость атопическим дерматитом составила 774,4 случаев на 100 тыс. соответствующего населения, а распространенность – 1589,4 случаев на 100 тыс. всего населения [99].

Различные исследования демонстрируют разную распространенность АтД в мире. Так, частота АтД среди детей в Канаде составила 8,2–10,4%, в Тайване – 6,7%, в США – 8,7–18,1% [356]. В европейских странах распространенность АтД у детей составляет 15,6% [368]. В структуре хронических заболеваний кожи АтД в настоящее время занимает одну из лидирующих позиций [7; 56; 232].

Дебют АтД у 92,0% детей приходится на первый год жизни [79]. В Национальном руководстве по кожным болезням дается более консервативная оценка – в 45% случаев заболевание развивается у детей до 6 месяцев, в 60% – до

1 года, в 85% случаев – до 5 лет [51]. Подобное различие показателей связано как с дефектами диагностики АтД, так и с первичной обращаемостью родителей не к дерматологам, а к другим специалистам – аллергологам-иммунологам, педиатрам [194].

АтД часто возникает в семьях с другими атопическими заболеваниями, при наличии аллергологического анамнеза у родственников [195]. Среди детей с АтД доля девочек была в 1,6 раз выше по сравнению с лицами мужского пола [16], девочки преобладают и среди инвалидов по данному заболеванию [101].

Аллергическая патология имеет высокую медицинскую и социальную значимость для общества. АтД у детей оказывает не только негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей [173; 210], но и является причиной серьезных личных и государственных финансовых затрат [379]. Начинаясь в раннем детстве, АтД приводит к снижению социальной адаптации ребенка, требует все более увеличивающихся затрат на лечебные и реабилитационные мероприятия [9].

Разработка и внедрение новых диагностических и лечебных методов не привело к снижению частоты АтД у детей, остаются актуальными вопросы приверженности пациентов и их родителей к лечению, рост числа жалоб родителей на недостаточную эффективность медицинской помощи [59].

АтД – заболевание с генетической предрасположенностью, которое находится под сильным влиянием врожденного и адаптивного иммунного ответа, а также факторов окружающей среды [145; 234; 290; 345; 360]. Рост числа аллергических заболеваний обусловлен особенностями питания, наследственной отягощенностью. Генетическая предрасположенность, нарушение эпидермального барьера и нарушение регуляции иммунной системы являются одними из важнейших компонентов АтД.

Нередко АтД является одним из первых клинических проявлений аллергии и предиктором формирования других аллергических заболеваний, что укладывается в понятие «атопический марш» [299]. Рядом авторов отмечается коморбидность АтД и бронхиальной астмы у детей [21].

В патогенезе кожного синдрома АтД ведущую роль играют два фактора – нарушение барьерной функции кожи и нарушения иммунологической реактивности организма со сдвигом баланса между Th1- и Th2-лимфоцитами в сторону последних и повышение продукции соответствующих цитокинов, в числе которых важно отметить роль IL-31 [238; 286; 332].

Для здоровой кожи характерно оптимальное соотношение жирных кислот. При АтД структурные дефекты эпидермиса рассматриваются как нарушения защитного липидного барьера. Нарушение целостности эпидермального покрова у больных АтД приводит к повышению трансэпидермальной потери воды, сухости и повышенной чувствительности к раздражителям и инфекционным агентам. В основе патогенеза АтД лежат генетически детерминированные иммунозависимые воспалительные реакции в коже, сопровождающиеся нарушением образования собственных внутриэпидермальных липидов и повышенной чувствительностью кожи к раздражителям. Нарушения дифференцировки кератиноцитов в коже с АтД приводят к гиперпролиферации базального слоя эпидермиса, ингибированию маркеров терминальной дифференцировки и нарушениям липидного барьера, нарушая кожный барьер и антимикробную функцию [276].

У детей с АтД отмечается склонность к присоединению инфекционных и иммуновоспалительных заболеваний, расстройству обмена веществ, нарушению различных органов и систем [49].

АтД является самым ранним и частым клиническим проявлением аллергии у детей [172; 323; 334].

В этиологической структуре у детей раннего возраста ведущую роль играет пищевая аллергия. В дебюте АтД значительная роль принадлежит сенсibilизации к пищевым аллергенам, особенно в возникновении сочетанного поражения кожи и органов пищеварения, именно клинические признаки пищевой сенсibilизации часто являются первыми проявлениями атопии у детей [136; 236].

В настоящее время общепризнано, что при алергодерматозах поражается не только кожа, но и другие системы, в частности ЖКТ [223]. Результаты

эпидемиологических исследований показывают, что у 80–97% больных АтД диагностируются болезни пищеварительной системы [52; 63], частота которых превышает популяционные показатели в 2,5–3 раза [60; 146].

В ряде работ приводятся данные о коморбидности аллергической и гастроэнтерологической патологии [68; 74]. Звенья патогенеза АтД и гастродуоденальные заболевания у детей находятся в тесной взаимосвязи и оказывают взаимодополняющее влияние.

Уже на первом году жизни у детей с АтД отмечается высокая частота поражений ЖКТ: обильные срыгивания (24%), нарушения моторики кишечника (89%), метеоризм (48%), боли в животе (56%). Причем у детей до 3 месяцев жизни превалировал диарейный синдром, старше 3 месяцев отмечалась склонность к запорам. Первые симптомы поражения ЖКТ почти у половины больных (44%) предшествовали появлению кожного синдрома [138].

У подростков с АтД поражение ЖКТ наблюдается в 85,8% случаев, в том числе гастродуоденит – в 58,3%, дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) – в 23,7%, дисбиоз кишечника – в 91,5% случаев. Характерно системное поражение ЖКТ, сочетание гастродуоденальных поражений с билиарными нарушениями и кишечными расстройствами [213]. Описаны атрофические изменения слизистой оболочки желудка у детей с АтД, при этом степень их выраженности коррелирует со степенью тяжести АтД [152].

К аккумулярованию аллергенов и сенсибилизации организма приводят воспалительные изменения слизистой оболочки ЖКТ, нарушение гидролиза клетчатки, олиго- и дисахаридов, синдромом нарушенного кишечного всасывания, снижение синтеза короткоцепочечных жирных кислот и изменение состава кишечного содержимого [120].

У пациентов с АтД установлена высокая распространенность пищеварительной недостаточности, в частности нарушения переваривания углеводов, вторичная панкреатическая недостаточность, наличие нерасщепленных нутриентов. Это не только потенцирует аллергические реакции, но и создает

условия для формирования и прогрессирования дисбактериоза кишечника [146]. Установлено, что проявлением измененной метаболической активности кишечной микрофлоры является увеличение суммарной продукции короткоцепочечных жирных кислот в стуле у детей с АтД [14]. В связи с этим диагностика и коррекция пищеварительных нарушений рассматриваются как важный компонент ведения детей с АтД [46; 52; 58].

Пищевые аллергены, являясь стабильными белками, поглощаются через желудочно-кишечный эпителий в неповрежденной форме, оказывают местное сенсibiliзирующее действие и вызывают системные симптомы [92; 310].

Наиболее распространенным фактором сенсibiliзации у детей, особенно раннего возраста, является белок коровьего молока, употребление которого приводит к развитию гастроэнтерита или «белок-индуцированного энтероколитического синдрома», переходящего от пищевой гиперчувствительности к IgE-опосредованной пищевой аллергии [249; 297; 308].

Среди детей с АтД в возрасте до 4,5 лет гастроинтестинальный синдром характерен для 82% больных. Ранний дебют АтД чаще сочетается с поражением органов пищеварения: у детей грудного возраста он наблюдался в 90% случаев [42]. Главным подходом в первичном лечении IgE-опосредованной гастроинтестинальной пищевой аллергии считается избегание употребления известных пищевых триггеров. Существует много спорных вопросов ведения детей с не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной пищевой аллергией [215].

Эозинофильное воспаление, развивающееся по смешанному (IgE/не-IgE) механизму, обуславливает формирование эзофагита и гастроэнтерита у детей с аллергиями. Более чем в 50% случаев эозинофильный гастроэнтерит сочетается с периферической гиперэозинофилией [220]. Для детей, у которых гистологически выявляются различные формы эозинофильного воспаления слизистых ЖКТ, характерны признаки атопии и отягощенный аллергологический анамнез [144; 152; 264]. Существуют исследования, доказывающие, что АтД, связанный с пищевой аллергией, ускоряет прогрессирование «атопического марша» [106; 283].

Вместе с тем необходимо признать, что проблемы первичной и вторичной профилактики АтД, повышения эффективности его лечения, прогрессирования данной патологии трудно решать, исходя исключительно из аллергической природы заболевания [193].

В генезе хронического воспаления при АтД большое значение имеют аутоиммунные процессы, особенности иммунного реагирования, которые могут способствовать развитию реакции гиперчувствительности, индуцировать пролиферацию аутореактивных Т-клеток. В то же время развитие и течение иммунных реакций в коже находится под влиянием периферической нервной системы [335]. Кожа считается наиболее иннервированным органом человека [235]. От степени выраженности иннервации кожи нервными С-волоками зависит интенсивность зуда у больных хроническими дерматозами [164].

Длительное хроническое воспаление кожи приводит к нарастанию эндогенной интоксикации, прежде всего белкового происхождения, и снижению функциональной способности органов детоксикации [115].

Таким образом, АтД – актуальная проблема дерматовенерологии и педиатрии, значение которой определяется неуклонным ростом заболеваемости, фазово-прогрессирующим течением и развитием осложнений. Многоплановость патогенеза АтД у детей обуславливает необходимость исследования различных аспектов данной патологии.

1.2 Микробный пейзаж основных биотопов у детей с атопическим дерматитом

Кроме общепризнанных причин развития АтД (наследственная предрасположенность, нарушение барьерной функции кожи), предполагается и роль бактериального фактора. Возможно, на развитие и течение АтД влияет видовой состав основных биотопов, главными из которых в организме человека

являются толстая кишка и кожный покров.

1.2.1 Микробиоценоз кожи в норме и при атопическом дерматите

Ведущими патогенетическими факторами развития АД являются нарушение состояния кожного барьера, потеря липидного слоя, повышение проницаемости кожи для антигенов, немаловажным фактором в этих условиях является состояние микробиоценоза кожи [128; 173; 244].

Сообщество микроорганизмов кожи является более сложным, чем считалось раньше. Современное понимание состава микробного сообщества кожи – значительный шаг вперед по сравнению со старыми представлениями, основанными на делении микроорганизмов на патогенные и условно-патогенные. Благодаря новой информации было показано, что микробиом кожи разнообразен, слабо организован и различен на разных участках [340].

Кожа – непрерывно обновляющийся орган, в результате терминальной дифференцировки с ее поверхности постоянно отторгаются чешуйки, что препятствует бактериальной колонизации [352]. Нормальная микробиота кожи представлена в основном *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprofiticus* и грибами рода *Candida*, количество микроорганизмов колеблется в зависимости от участка кожного покрова от 10^1 до 10^6 КОЕ/см² [60]. Индигенная флора локализуется в более глубоких слоях, в области устьев волосяных фолликулов, а наружные участки содержат транзитную микрофлору, которая может содержать и патогенные организмы [205].

Эпидермальный барьер формируется в нижних участках рогового слоя и представляет собой цепочку корнеоцитов, их липидный слой предотвращает потерю воды [4]. Роговой слой эпидермиса является барьером, препятствующим проникновению микроорганизмов, сохраняющим влагу и питательные вещества в дерме. Свободные жирные кислоты, образующиеся в процессе ороговения клеток эпидермиса, способствуют поддержанию кислой среды кожи. Здоровая, сухая кожа

с кислым рН препятствует росту микроорганизмов [188; 352].

Кислотная мантия (мантия Маркионини) является первым звеном защиты кожи от микроорганизмов, так как большинство из них не живет в кислой среде. Однако есть бактерии, которые постоянно живут на коже, например, *S. epidermidis*, лактобактерии и сами вырабатывая кислоты, вносят свой вклад в формирование кислотной мантии кожи. Бактерии *S. epidermidis* не только не приносят вреда коже, но даже выделяют вещества, которые угнетают патогенную микрофлору [277].

Кожа представляет собой множество ниш, в которых большие популяции микроорганизмов подвергаются переменным экологическим нагрузкам: влажности, температуре, рН, составу антимикробных пептидов и липидов. Аэробные бактерии обычно заселяют открытые участки кожи, в то время как анаэробные бактерии, как правило, присутствуют в области кожных складок, грамотрицательные бактерии на здоровой коже встречаются редко [363].

Известно, что в состав бактериального микробиома кожи входят 19 типов микроорганизмов. Основными из них являются *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, часто выявляются такие виды как *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus* [367].

Численность каждой группы сильно зависит от характеристики соответствующей ниши. Например, в зонах с большим салоотделением на лице преобладает *Propionibacterium* spp., *Staphylococcus* spp. В зонах с повышенной влажностью, таких как подмышечная область, преобладает *Corynebacterium* spp., хотя также присутствует *Staphylococcus* spp. Напротив, в сухих зонах в состав микробиоты кожи входят β -*Proteobacteria* и *Flavobacteriales* [333].

Бактерии также вызывают экспрессию кератиноцитами эндогенных АМР через TLR2-опосредованный механизм [228]. Кроме того, у *S. epidermidis* описано свойство автономной функции контроля и регуляции находящихся в коже Т-лимфоцитов [251].

Известно, что микробная инфекция может оказывать провоцирующее влияние в манифестации целого ряда аллергодерматозов, значительно осложняя

течение, что особенно наглядно при АтД [174]. Этиологическая роль патогенной микрофлоры, населяющей кожные покровы больных хроническими дерматозами, выходит далеко за пределы классической инфекционной патологии [96].

Характерные для АтД патологические изменения кожи и, прежде всего, нарушение ее барьерной функции, создают благоприятные условия для роста и развития бактериальной и грибковой микрофлоры [25]. Следовательно, внешние факторы, в том числе и инфекционного характера, могут сыграть существенную роль в реализации и течении АтД в качестве аллергенов или триггеров. Поэтому исследования, касающиеся состояния микробиоценоза кожи больных АтД являются чрезвычайно актуальными [122].

Микробиоценоз кожи больных АтД по сравнению со здоровыми лицами характеризуется повышением общего числа микроорганизмов, однако у больных АтД имеется ряд особенностей, касающихся как разновидностей самой микрофлоры, так и характера реакции организма в ответ на нее. В составе микрофлоры этих больных преобладают *S. aureus*, *Malassezia furfur*, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, которые не только могут стать причиной вторичных бактериально-грибковых инфекций, но даже их бессимптомное носительство влияет на тяжесть и длительность обострений [62; 316]. Бактериологическое исследование материала из очага вторичной инфекции показало, что наиболее часто выделяемым микроорганизмом был *S. aureus* [189]. Продуцируемые стафилококками токсины способны индуцировать выработку специфичных к ним IgE-антител, микробные суперантигены запускают каскад иммунопатологических процессов, лежащих в основе АтД. Постоянное персистирование патогенной микрофлоры в очагах поражения кожи является одним из ведущих факторов развития манифестаций и экзацербаций АтД.

Скорость бактериальной колонизации выше во время обострений, чем в период ремиссии, а степень колонизации *S. aureus* на поврежденной коже выше, чем на неповрежденной коже больных АтД [188]. Присоединение вторичной бактериальной и грибковой инфекций создает трудности в ведении этих больных в

связи с резистентностью к традиционной терапии [170; 203].

Исследования показали, что проницаемость кожи и нарушение антимикробной функции имеют взаимозависимые общие структурные и биохимические механизмы [319]. Большое значение в патогенезе АтД имеют микробные токсины со свойствами суперантигенов, вырабатываемые различными инфекционными агентами. Суперантигены способны индуцировать стероидо-резистентность и снижать эффективность лечения. В коже при этом отмечается дефицит антимикробных пептидов, которые необходимы для защиты хозяина от бактерий, грибов и вирусов [245].

В этом отношении особо следует отметить возрастание значения инфекционных агентов, в частности *S. aureus*, дрожжевых грибов рода *Malassezia*, вирусов, в патогенезе АтД. При изучении соскобов с пораженных участков кожи у больных АтД установлена колонизация кожных покровов ассоциацией стафилококков и грибов. При этом у детей раннего возраста преобладает стафилококковая колонизация кожи, а в старшей возрастной группе доминирует грибковая инфекция [122].

На участках экссудации и мокнутия кожи количество микроорганизмов может достигать 10^7 на 1 см^2 . При этом *S. aureus* выявляется на пораженной коже у 90% больных АтД, на коже, свободной от высыпаний, – у 76% [230].

Можно выделить ряд факторов, значимых для колонизации *S. aureus* кожи больных АтД. Среди них – нарушение эпидермального барьера, смещение pH в щелочную сторону за счет нарушений в структуре гидролипидной мантии кожи [314], врожденные и приобретенные иммунодефициты [370], активацию факторов адгезии, присутствующих на поверхности бактериальной клетки *S. aureus*, к кератиноцитам и их связь с рецепторами клеток [272].

S. aureus секретирует экзотоксины, модулирующие функции Т-клеток и макрофагов [160]. Среди наиболее важных токсинов, вырабатываемых *S. aureus*, выделяют энтеротоксины А и В, эксфолиативный токсин, токсин-1 стафилококкового шокового синдрома. Они, обладая свойствами суперантигенов,

способны к поликлональной активации Т-лимфоцитов [188]. У детей раннего возраста с тяжелым АтД отмечается наиболее выраженная степень колонизации *S. aureus*, что сопровождается высоким уровнем общего сывороточного IgE и выраженной эозинофилией. Экзотоксины стафилококка влияют на изменение экспрессии ферментов, участвующих в синтезе липидов [355].

При колонизации кожи *S. aureus* суперантигены, продуцируемые ими, вызывают сенсibilизацию, что утяжеляет течение АтД, способствует развитию устойчивости к проводимой традиционной терапии [53]. У 57–87% больных АтД выявляются IgE к энтеротоксинам *S. aureus*, причем их уровень коррелирует с тяжестью обострения АтД [76; 347]. Под действием факторов патогенности стафилококка у пациентов формируется и поддерживается кожное воспаление, усиливается выделение гистамина и ощущение зуда. Со степенью обсемененности этим микробным агентом коррелируется тяжесть заболевания и частота обострений АтД [60; 247].

Пациенты с АтД подвержены кожным небактериальным инфекциям, таким как контактный дерматит, герпес-вирусная инфекция, грибковое поражение. Рядом исследователей обнаружена высокая частота присутствия на коже больных АтД грибов *Malassezia furfur* и *Candida* spp. [170]. Липофильные дрожжи рода *Malassezia*, постоянно обитающие на коже больных АтД, начинают играть роль сильнейшего антигенного стимула, инициируя IgE-зависимый ответ. Доказана роль плесневых грибов *Malassezia* spp, в том числе, *M. sympodialis*, *M. furfur*, *M. globosa*, в патогенезе АтД [274].

Таким образом, нарушение барьерной функции кожи само по себе предрасполагает к присоединению вторичной инфекции, и, наоборот, патогенное микробное обсеменение/инфекция еще более усиливает нарушение кожного барьера. Это повышает вероятность абсорбции антигенов в кожу, создавая порочный круг, который приводит к дальнейшей активации иммунной системы и поддержанию хронического воспаления.

Приведенные выше данные позволяют рассматривать АтД и инфекции кожи

как коморбидные формы патологии, патогенетически взаимосвязанные между собой и совпадающие по времени [324; 343]. При этом коморбидность АтД и инфекций кожи следует рассматривать как сочетание двух самостоятельных форм патологии, именно потому, что частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения [288]. Между тем не вызывает сомнения, что присоединение вторичной инфекции кожи изменяет клиническую картину болезни, оказывает отягощающее действие на течение АтД у детей, что нередко приводит к диагностическим ошибкам и диктует необходимость изучения причинных факторов [170; 208].

Таким образом, микробный биоценоз кожного покрова представляет собой уникальную открытую микробиологическую систему со сложной регуляцией. Очевидно, что для повышения эффективности лечения АтД необходима разработка подходов, позволяющих осуществлять оценку и коррекцию микробного сообщества кожи.

1.2.2 Микробиоценоз кишечника у детей с атопическим дерматитом

При АтД микробный пейзаж не только кожи, но и других биотопов значительно отличается от здоровых лиц, что объясняется особенностями иммунологического реагирования [107]. Изменение взаимоотношений между составом кишечной микробиоты и организмом человека сопровождается развитием аллергических и иммунопатологических состояний [34; 84].

Имеется большое количество работ, доказывающих связь АтД с микробной колонизацией кожи, ЖКТ и других биотопов [162; 216]. При этом главенствующая роль отводится ЖКТ, так как именно с ним ассоциируется до 90% всего микробиома человека.

Дебют АтД приходится на первые месяцы жизни, когда происходит становление кишечной микробиоты и иммунной системы, закладываются основы физиологии и метаболизма ЖКТ, во многом программирующие здоровье детей в

дальнейшем [105; 359].

Здоровая микрофлора обладает протективным действием по отношению к атопии. Нарушение микробиоты кишечника является фактором, определяющим темпы развития АтД у детей раннего возраста [304; 360]. Изменения качества микробиоты и уменьшение ее видового разнообразия повышают риск атопии и у детей первых месяцев жизни они приобретают особое значение, поскольку в критические периоды онтогенеза создают предпосылки для формирования отсроченной патологии, связанной прежде всего с созреванием иммунной системы кишечника [338]. Биологическое равновесие нормофлоры легко нарушается при наличии аллергических заболеваний, в частности АтД [209].

Очевидно, что еще до развития аллергических болезней состав микробиоты у детей с атопией имеет определенные особенности [364]. Наличие патогенной микрофлоры вызывает аутоенсибилизацию растущего организма с развитием аллергических реакций по IgE-зависимому типу. Микробиота кишечника при АтД у детей характеризуется медленной колонизацией, уменьшением разнообразия симбионтной флоры и высокой частотой условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Поэтому актуальной в настоящее время является патофизиологическая микроэкологическая концепция патогенеза АтД у детей, основанная на доказательствах участия условно-патогенной флоры в процессах сенсибилизации ЖКТ и макроорганизма в целом [57; 107].

Кишечная микрофлора оказывает непосредственное влияние на формирование иммунной системы ребенка, обеспечивает защиту от патогенов, участвует во всех видах обмена [108; 205]. Функциями нормальной микрофлоры кишечника являются обеспечение колонизационной резистентности, предотвращающей заселение кишечника патогенными микроорганизмами [226]; поддержание адекватного функционирования эпителиального барьера кишечника; участие в пищеварении; становление местного и системного иммунитета [209].

С использованием генетических методов было показано, что микробиота

человека включает более 10 000 видов микроорганизмов. Для обозначения всей суммы генов микроорганизмов, населяющих тело человека, было введено понятие «микробиом» [348].

Необходимо отметить высокий уровень разнообразия количественных и качественных характеристик микрофлоры кишечника, зависящей как от индивидуальных особенностей организма, так и от исследуемой популяции [133; 225].

В соответствии с классическими представлениями в процессе внутриутробного развития ребенок находится в стерильной среде. Однако в последние годы этот тезис начал подвергаться сомнению— в значительном числе случаев при нормальном течении беременности в плаценте обнаруживаются бактерии, предположительно проникающие гематогенно из микрофлоры полости рта [359; 374]. Затем в процессе родов у ребенка, проходящего через родовые пути, происходит колонизация пищеварительного тракта вагинальной микрофлорой матери, после чего менее чем за неделю формируется типичный детский тип микрофлоры кишечника, характеризующийся преобладанием представителей рода *Bifidobacterium* [255].

Исследования показали, что при определенном постоянстве микрофлоры кишечника на уровне видов, в процессе взросления и происходит модификация [357]. Например, вид *B. adolescentis*, встречаемость которого вырастает в процессе взросления, специализируется на сбраживании растительных углеводов, в частности, крахмала [241]. Представители вида *B. bifidum*, встречаемость которых уменьшается с возрастом, обладают набором сиалидаз и фукозидаз, обеспечивающих утилизацию как муцина толстого кишечника, так и олигосахаридов грудного молока [261].

Наиболее заметной ролью нормальной микрофлоры кишечника является создание колонизационной резистентности, предотвращающей заселение кишечника патогенными микроорганизмами [226]. Одним из механизмов формирования колонизационной резистентности является конкуренция за

питательные вещества [337]. Многие бактерии микрофлоры кишечника способны синтезировать бактериоцины, уничтожающие патогенные микроорганизмы [237].

У 80-95% больных АД отчается дисбиоз кишечника, при этом характерно низкое содержание лактобактерий и бифидобактерий, коррелирующее с тяжестью заболевания, а также достоверно более высокое содержание *S. aureus*, *E. coli* с измененными свойствами и грибов рода *Candida* [162; 164; 183].

Именно грамположительные бактерии (бифидобактерии и лактобактерии) играют важную роль в становлении иммунной системы ребенка. Компоненты клеточной стенки лактобактерий передают сигнал в клетку посредством связывания с TLR2 в комбинации с TLR6 [377]. Лактобактерии выполняют защитную функцию за счет выработки бактериоцинов, специфичных в отношении тех или иных видов лактобактерий. Под влиянием лактобактерий происходит повышение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, их перекисных систем с увеличением фагоцитоза и увеличение уровня Th, TNF- α , IL-1, -6, -10 [81; 329]. Кроме того, отмечена способность лакто- и бифидобактерий регулировать число В-лимфоцитов и гуморальный ответ, а также стимулировать продукцию sIgA в кишечнике и других биотопах [317]. Влияние нарушений микробиоты кишечника на сенсбилизацию организма при АД подтверждается данными о том, что снижение количества лактобактерий в толстой кишке приводит к повышению уровня *S. epidermidis* и особенно *S. aureus* на коже [172; 313]. Анализ качественного и количественного состава бактерий рода *Lactobacterium* выявил сниженный титр в группе детей, страдающих аллергопатологией по сравнению с условно-здоровыми детьми [186].

Бифидобактерии являются неотъемлемым компонентом микрофлоры кишечника человека. В детском возрасте род *Bifidobacterium* является одним из численно доминирующих в кишечном микробиоценозе [291]. Также значительную роль играет практически отсутствующая патогенность кишечных бифидобактерий, вследствие чего они активно используются в составе пробиотических препаратов. Наибольшее внимание при этом привлекают виды,

характерные для нормальной микрофлоры человека [261].

Бифидобактерии обладают высокой антагонистической активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов кишечника (включая стафилококки, протеев, энтеропатогенную кишечную палочку, шигеллы, некоторые дрожжеподобные грибы), восстанавливают равновесие кишечной микрофлоры, нормализуют пищеварительную и защитную функции кишечника, активизируют обменные процессы, повышают неспецифическую резистентность организма. *B. bifidum* продуцируют сиалидазы и фукозидазы, обеспечивающие утилизацию олигосахаридов грудного молока [261], *B. longum* обеспечивают метаболизм растительных ксилозо- и арабинозосодержащих углеводов, *B. adolescentis* участвуют в гидролизе крахмала.

На фоне снижения количества бифидобактерий повышается проницаемость эпителиального барьера кишечника для макромолекул пищи, усиливается пищевая сенсibilизация и возникает дефицит sIgA, что способствует формированию atopических болезней [229]. Замедление колонизации кишечника обуславливает также изменения ответа Т-хелперов по Th2-пути, что приводит к развитию atopии и утяжеляет ее течение [169]. Патогенная микрофлора вызывает аутоcенсibilизацию с развитием аллергических реакций по IgE-зависимому типу [302].

При АД отмечаются снижение числа энтеробактерий с изменением их свойств, увеличение количества бактерий родов *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *S. aureus*, грибов рода *Candida*, *E. coli* и *Enterococcus faecalis*, представителей порядка *Enterobacteriales* в целом и *Clostridium perfringens* [315].

S. aureus является уникальным с точки зрения разнообразия факторов патогенности микроорганизмов, способным к значительному воздействию на иммунную систему хозяина, его антигены могут являться аллергенами и запускать целый каскад иммунопатологических реакций [124].

Дополнительным фактором, оказывающим влияние на состав микрофлоры

кишечника у детей, является характер вскармливания ребенка. По результатам некоторых исследований у всех детей с АтД выявлены дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника, причем их выраженность напрямую связана с характером вскармливания. Так, у детей, получающих искусственное и смешанное вскармливание, отмечается значительное снижение содержания бифидо- и лактобактерий на фоне увеличения количества *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp. и грибов рода *Candida*, особенно при искусственном вскармливании. Эти изменения могут быть связаны с усиленным размножением некоторых условно патогенных микроорганизмов, продукты метаболизма которых могут обладать аллергизирующей способностью, что, по-видимому, и определяет степень аллергического воспаления [121; 180]. При этом некоторые компоненты искусственного детского питания сами по себе могут быть потенциальными аллергенами, а также могут способствовать росту условно патогенной микрофлоры [45].

В исследованиях показано, что ряд условно-патогенных микроорганизмов имеют гистамин-либерирующий эффект: *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pneumonia*, *E.cloacae*, *E.coli*, *K.pneumonia*, *K.oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* [100]. В более поздних работах такая активность была выявлена у представителей родов *Salmonella*, *Shigella*, *Clostridium*, некоторых видов рода *Pseudomonas* [218]. В то время как у представителей родов *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus* и грибов рода *Candida* способность метаболизировать гистидин была выявлена только у 12-31% штаммов. Выделенные из кишечного содержимого у больных АтД и клинически здоровых детей условно патогенные энтеробактерии и *E.coli* с измененными свойствами обладают способностью образовывать свободный гистамин в прямой корреляции со степенью выраженности микробиологических нарушений кишечной микрофлоры, тяжестью и стадией заболевания у детей с АтД и значительно превышает таковую у здоровых детей (161; 205; 119).

Полученные данные позволяют сделать предположение о возрастающей роли условно патогенных энтеробактерий в качестве триггера при развитии АтД и

ставят под вопрос значение *S.aureus*, как наиболее значимого микроорганизма. Особенно если учесть, что видовая идентификация *S.aureus* в микробиологических лабораториях не вызывает сложностей, а вот точная видовая идентификация энтеробактерий не всегда возможна без использования современного оборудования [57].

Приведенные данные формируют новый подход к оценке микробиоценоза кишечного содержимого и его влияния на течение АтД. Как следствие, в более поздних работах начинают подниматься вопросы о превалирующей роли не одного вида микроорганизма в развитии сенсбилизации при АтД, а о значении многокомпонентных сообществ условно патогенной микрофлоры, которые могут значительно влиять на функционирование всего организма, а не только органов ЖКТ.

Так в работе Носыревой С.Ю. и соавторов приводятся данные о том, что у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами АтД наблюдается статистически достоверное увеличение многокомпонентных сообществ условно-патогенных микроорганизмов в кишечном содержимом. При этом частота встречаемости ассоциаций микроорганизмов, состоящих из трех условно патогенных бактерий, у детей со среднетяжелыми формами АтД достигает 35%, а у большинства детей с тяжелой и части детей со среднетяжелыми формами выявлялись четырехкомпонентные ассоциации [105].

Схожие данные были описаны и в более ранних работах. Выделение у одной трети детей с АтД из фекалий *K.pneumoniae* в клинически значимых титрах в 100% сопровождалось выделением и другой условно патогенной микрофлоры: *S.aureus* и протей. У второй трети детей были выявлены различные ассоциации с участием *Citrobacter spp*, *Proteus spp*. и стафилококков [113].

С учетом высокой гистаминолиберирующей активности условно патогенных энтеробактерий интересным становится подход при анализе данных в ранее опубликованных исследованиях, в которых *S.aureus* отводилось ведущее место в развитии патологического процесса в ЖКТ у пациентов с АтД. Так, при выявлении

S.aureus в 75% случаев у детей с АтД в период обострения были выделены ассоциации данного микроорганизма с условно патогенными бактериями: *Proteus* spp.– 20%, *Enterobacterspp.* – 10%, *Klebsiella* spp. – 10%, *Citrobacter* spp. – 2%. Приведенные результаты исследования ставят вопрос о том, какая флора была первична при развитии обострения и об истинной роли *S.aureus* в качестве триггера в развитии АтД [19; 92].

Условно-патогенные энтеробактерии – огромный пул микроорганизмов, естественной средой обитания для многих из них является слизистая оболочка ЖКТ теплокровных животных и человека. В связи с этим их адаптационные механизмы направлены на максимальную конкуренцию с представителями нормальной микрофлоры кишечника в отличие от стафилококков, которые в меньшей степени адаптированы к выживанию в столь разнообразной с точки зрения микрофлоры среде, как кишечник.

Практически у всех энтеробактерий есть механизмы адгезии к клеткам эпителия кишечника, что в совокупности с рядом факторов патогенности может значительно повышать их агрессивное поведение в ряде случаев. Так, например, у представителей родов *Citrobacter* и *Enterobacter* описаны манноза-чувствительные микроворсинки, жгутики, поверхностные адгезины, которые обеспечивают высокую колонизационную способность. Все энтеробактерии, имеющие потенциальное клиническое значение в развитии патологии ЖКТ могут выделять экзотоксины или токсиноподобные вещества [5].

Естественно, что особенности строения клеточной стенки данных микроорганизмов делают их «продуцентами» эндотоксина, который выделяется при разрушении клеточной стенки всех грамотрицательных микроорганизмов. Описанные выше свойства необходимы условно патогенным энтеробактериям для конкурентной борьбы с нормальной микрофлорой ЖКТ. В дополнение к манноза-чувствительным микроворсинкам у некоторых представителей рода *Enterobacter* описаны манноза-резистентные гемагглютинины, которые являются важным фактором в формировании биопленок на слизистых оболочках теплокровных, что

может запускать экспрессию генов, кодирующих другие факторы патогенности [5; 132].

Бактерии рода *Klebsiella* являются еще более приспособленными с точки зрения выживания в ЖКТ человека. Обладая фимбриальными (различные по строению фимбрии) и афимбриальными (поверхностные белки, адгезины различной природы) факторами, клебсиеллы способны легко колонизировать клетки толстой кишки, одновременно вызывая их повреждение, а в некоторых случаях и гибель. Многие штаммы *K.pneumoniae* и *K.oxytoca* выделяют энтеротоксины, воздействующие на аденилат- и гуанилатциклазы, что способствует потере клетками ионов и воды. Дополнительным фактором патогенности, который описан у клебсиелл, является комплекс экзоферментов, которые могут активно разрушать РНК, ДНК, гиалуроновую и нейраминую кислоты, а также оказывать прямое цитотоксическое действие на энтероциты [30; 54].

Бактерии рода *Morganella* менее активны с точки зрения продукции экзоферментов, однако более 50% штаммов могут выделять альфа-гемолизины, с которыми связана цитотоксическая активность [5].

Протеи являются одними из наиболее активных энтеробактерий, колонизирующих эпителиоциты ЖКТ и продуцирующих большое количество молекул, имеющих потенциальное патогенетическое значение [5; 132].

Показано, что кишечная флора индуцирует образование Трег-клеток [232], и в ряде исследований была продемонстрирована ассоциация изменений в составе микрофлоры с развитием atopических заболеваний [271].

У всех детей грудного возраста с АтД выявляются нарушения биоценоза кишечника, при этом выраженность изменений состава кишечной микрофлоры зависит от характера вскармливания [312].

Проведено изучение роли кишечной микробиоты в развитии аллергических заболеваний, которые доказали достоверную разницу в частоте реализации АтД у детей с различным составом интестинальной микрофлоры. Выявлены не только

изменения состава гастроинтестинальной микробиоты у пациентов с АтД (в частности, увеличение количества *Faecalibacterium prausnitzii*), но и снижение содержания в фекалиях противовоспалительных бактериальных метаболитов – бутирата и пропионата [268]. Более того, тяжесть течения АтД обратно коррелирует с микробным разнообразием в кишечнике и количеством бутиратпродуцирующих бактерий *Coprococcus aetactus*, а также некоторых видов клостридий [341].

В настоящее время в стандарты диагностики АтД не входит изучение состава микрофлоры кишечника с точной видовой идентификацией микроорганизмов, выделенных при обследовании на кишечный дисбактериоз и на условно патогенную микрофлору кишечника. В тоже время проведение адекватной диагностической программы позволяет правильно оценить ситуацию и проводить как этиопатогенетическое лечение основного патологического состояния, так и более эффективно осуществлять коррекцию микробиологических нарушений в кишечнике [137].

Таким образом, при изучении закономерностей, подтверждающих взаимосвязь патологических состояний – АтД, пищевой аллергии и дисбактериоза кишечника, необходимо придерживаться мультидисциплинарного подхода. При коррекции состава микробиоты кишечного содержимого необходимо участие не только врачей-клиницистов, но и врачей-бактериологов, т.к. внедрение новых методов идентификации позволяет выявлять в микробных сообществах новые виды микроорганизмов, а новые методы изучения факторов патогенности уже известных бактерий позволяют по-новому взглянуть на особенности участия микробиоты в развитии АтД. Имеющиеся данные указывают на необходимость дальнейшего изучения как всего микробного сообщества в целом, так и отдельных его представителей. При этом вопрос первичности и этиологической значимости участия того или иного микроорганизма, а также их ассоциация, сохраняет актуальность как в теоретическом, так и в практическом плане.

1.3 Иммунопатогенез атопического дерматита

Значительную роль в патогенезе АтД играют как локальные процессы в кожных покровах с привлечением иммунокомпетентных, эпителиальных клеток и синтезируемых ими цитокинов, так и системные изменения, затрагивающие весь организм и связанные с общими иммунорегуляторными факторами [130; 332].

Доказано, что дисбаланс иммунорегуляторных механизмов у лиц с генетически детерминированной предрасположенностью к развитию атопических заболеваний приводит к избирательному апоптозу Th1-лимфоцитов и первичному нарастанию Th2-лимфоцитов. Патогенез АтД можно рассматривать с позиций дисбаланса между Th2 и Th22/Th1 и Th17 [273].

При обострении АтД отмечена повышенная продукция противовоспалительных цитокинов, а в период ремиссии – повышение синтеза провоспалительных цитокинов (IFN γ , TNF- α , IL-12) [73; 233; 273]. Под воздействием медиаторов острой фазы в эпидермис поступают дендритные клетки, которые, запуская иммунный ответ по Th1-пути, способствуют гиперпродукции INF γ , IL-2, IL-12. При расчесывании кожи усиливается повреждение кератиноцитов, тучных клеток и IgE-несущих макрофагов, вследствие чего высвобождаются IL-1, TNF- α , фактор активации тромбоцитов, лейкотриенов и других медиаторов, которые поддерживают воспаление [342; 373]. Th2/Th22 доминантная среда, преобладающая при АтД [4], способствует образованию специфического для АтД кожного барьера, подавляя образование структурных и антимикробных белков [273].

В острую фазу АтД продуцируются IL-4 и IL-13, что в свою очередь стимулирует синтез специфических IgE-антител и IL-5, которые способствуют созреванию эозинофилов и их выходу из костного мозга. Эозинофилия в крови и в тканях кожи была обнаружена как в остром [344], так и в хроническом периоде АтД. Кроме того, была установлена положительная корреляция между ее наличием и тяжестью заболевания [227]. Поврежденные кератиноциты

способствуют привлечению эозинофилов в очаг воспаления [167]. В литературе встречаются данные о связи иммунных нарушений с дефектом эпидермального барьера. Так, ключевые провоспалительные цитокины (IL-4, IL-13, IL-22) при АД угнетают производство барьерных белков и антимикробных пептидов [280; 285], что ведет к замыканию круга в патогенезе АД и хронизации процесса.

Распознавание микроорганизмов системой врожденного иммунитета является пусковым моментом, обеспечивающим успешную защиту от патогенов [165]. Ключевыми распознающими рецепторами врожденного иммунитета являются TLRs [88].

Каждый TLR обладает специфичностью, распознавая определенные лиганды микроорганизмов. Так, TLR2 и TLR6, представленные на цитоплазматической мембране иммунокомпетентных клеток, распознают липотейхоевую кислоту грамположительных бактерий, запуская каскад иммунных реакций, определяя их интенсивность и направленность. Известно, что дисфункция в TLR2-сигналах приводит к персистенции стафилококков у пациентов, страдающих аллергодерматозами, в результате нарушения индукции противомикробных пептидов. Проникая через слизистую оболочку или кожу, инфекционный агент сразу же сталкивается с мощным специфическим ответом врожденной иммунной системы, которая привлекает и адаптивный иммунитет. Таким образом, образ-распознающие TLR активируют не только врожденный, но и адаптивный иммунитет [174].

TLR, являющиеся частью врожденного иммунитета, располагаются в барьерных тканях (кожа и слизистые оболочки, пищеварительный тракт, легкие) и играют ключевую роль в детекции патогенных микроорганизмов, вторгающихся в барьерные ткани. TLRs экспрессируются на клетках, осуществляющих первую линию защиты – нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках, эндотелиальных и эпителиальных клетках слизистых, на кератиноцитах, клетках Лангерганса, моноцитах, гранулоцитах [292]. В ряде зарубежных работ приводятся данные о наличии различных TLRs на кератиноцитах в различных слоях

эпидермиса здоровых лиц [371].

В настоящее время у человека известно около 23 представителей семейства TLRs. Хорошо охарактеризованными на сегодняшний день являются TLR1–TLR9 [159]. Установлено, что воспаление, спровоцированное дрожжевыми грибами разновидности *Malassezia* или *Candida*, активирует TLR2, а вирусы папилломы человека – TLR7 и TLR8 [292].

У больных АД выявлено значительное ослабление в TLR2-опосредованной продукции провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови, что обуславливает повышение чувствительности к бактериальным и вирусным инфекциям, распространению кожного процесса [77; 185; 224]. Активация TLRs при развитии дерматозов неинфекционного происхождения подтверждает многогранность их функций [78].

Идентифицирована растворимая форма TLR-2 (sTLR-2) которая, как полагают, играет регулируемую роль, связывая микробные лиганды. Растворимые формы TLRs были идентифицированы в сыворотке, моче, слезах и слюне [361]. Показано, что sTLR-2 возникает в результате отщепления эктодомена внеклеточного домена мембранного рецептора, он ингибирует связанные с мембраной TLR - сигнальные пути [258].

Рассмотрены данные о взаимодействии нормальной кишечной микрофлоры с TLR макроорганизма, и такое взаимодействие необходимо для поддержания гомеостаза кишечника [33]. Клетки кишечного эпителия отличают нормальную микрофлору от чужеродной благодаря TLR, которые в норме не реагируют на лиганды этой микрофлоры [103]. В физиологических условиях взаимодействие лигандов кишечной микрофлоры обеспечивает баланс функций кишечного эпителия и других клеток, баланс синтеза провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и протективных факторов [33].

Необходимо отметить, что исследования TLRs при кожных заболеваниях носят фрагментарный характер. В зарубежной литературе имеются статьи обзорного характера, посвященные исследованиям TLRs и цитокинов при

некоторых дерматозах [61; 327].

Понятие «цитокины» объединяет множество гуморальных факторов, способных активировать или ингибировать пролиферацию и дифференцировку клеток организма человека, влиять на их функции и осуществлять контроль этих функций [176]. Цитокины играют важнейшую роль в регуляции иммунопатологических механизмов, проявляющихся, в частности, аллергическими реакциями.

Одним из ключевых цитокинов является TSLP, который выполняет важные функции в нормальных физиологических условиях, в патологической ситуации оказывает влияние на деятельность клеток иммунной защиты и регулирует аллергические реакции организма [150; 354]. Так, при обострении аллергического ринита содержание TSLP в назальном секрете было выше, чем при ремиссии [191]. TSLP образуется преимущественно клетками покровного эпителия. Кишечный эпителий, постоянно выделяя TSLP, поддерживает «невоспалительный» фенотип местных дендритных клеток, играющих ключевую роль в иммунном гомеостазе ЖКТ [284]. Наибольшее количество TSLP образуют энтероциты толстой кишки, этому способствуют и сигналы, вызываемые микрофлорой кишечника.

Установлено, что TSLP играет важную роль в поддержании баланса активности Th 1-го и 2-го типа. В зависимости от характера инфекции TSLP может усиливать либо подавлять иммунные реакции. Особенно важно его участие в развитии аллергических заболеваний, при которых увеличивается экспрессия TSLP в эпителии, что приводит к повышению активности Th2 дендритными клетками и усугубляет воспалительную реакцию [369].

Известно, что отражением аллергической реакции в организме является повышение уровня эозинофилов, индуцирующих воспаление через выработку белков-цитокинов [176; 257], к которым относится EDN – белок, принадлежащий к суперсемейству рибонуклеазы А. Он усиливает антиген-специфические Т-хелперы 2 типа, стимулируя продукцию IL-5, IL-6, IL-10, и IL-13, что способствует формированию воспалительной реакции 2 типа [263]. Повышение концентрации

EDN в копрофильtrate отражает участие ЖКТ в аллергическом процессе [287]. Накопление EDN в кишечнике, связанное с воспалением и повреждением ткани, дает возможность использовать обнаружение его концентрации в кале в качестве неинвазивного маркера активности воспаления в ЖКТ [64; 92]. Показано, что более высокий уровень EDN связан с более тяжелым течением АтД, поэтому он может рассматриваться как биомаркер для диагностики, лечения и мониторинга atopических заболеваний [75].

В то же время роль определенных цитокинов при различных клинических формах и стадиях АтД требует дальнейшего изучения и систематизации, так как данные о содержании цитокинов в различных биологических средах больных с дерматозами достаточно противоречивы [239].

Имеются данные о том, что у больных АтД выявляется дефект врожденного иммунного ответа: нарушение барьерной и иммунной функций кожи, продукции противомикробных пептидов, миграции нейтрофилов [36; 254]. Барьерная функция кожи реализуется не только через физические, но и через химические аспекты. Дефицит природных АМП (кателицидина, HBD2 и дермицидина) может провоцировать восприимчивость пациентов с АтД к инфекциям. В коже человека основными источниками продукции пептидов являются кератиноциты, тучные клетки, нейтрофилы и себоциты. Многие из них усиливают свою активность в кератиноцитах при контакте с микроорганизмами или продуктами их жизнедеятельности [262]. Однако доказано, что в коже больных АтД снижено количество эндогенных АМП, что и способствует усиленной колонизации *S. aureus* [299; 370].

Патогенез АтД определяется уровнем и активностью дефензина и лизоцима [140; 182]. Продукция дефензинов может усиливаться в ответ на инфекционные и воспалительные стимулы, что дает возможность использовать их в диагностических целях [55; 114]. При анализе уровней антимикробных пептидов в очагах АтД обнаружены более низкие уровни экспрессии, особенно была снижена продукция 2-х антимикробных пептидов – LL-37 и HBD2 [176].

β -дефензины, объединяющие около 40 пептидов, секретируются эпителиальными клетками желудочно-кишечного, респираторного, урогенитального тракта, кератиноцитами, являясь первым барьером на пути инфекции [266].

У больных АтД с рекуррентными бактериальными инфекциями в результате увеличения экспрессии Th2-цитокинов подавляется синтез β -дефензина HBD-2 и HBD-3 [322]. При сравнительном анализе уровней антимикробных пептидов в здоровой коже при АтД, в очагах АтД наблюдались более низкие уровни экспрессии, особенно была снижена продукция 2-х антимикробных пептидов – LL-37 и HBD-2, что способствует развитию ВПГ-инфекции и колонизации *S. aureus* [185].

Важное место в регуляции местных иммунных и метаболических процессов принадлежит лизоциму, важному фактору гуморального врожденного неспецифического иммунитета [104]. Лизоцим отражает состояние реактивности организма, так как усиливает процесс активного движения лейкоцитов, обладает противовоспалительным эффектом, сорбционными свойствами в отношении микрофлоры, способствует регенерации тканей, нейтрализации ряда микробных токсинов, активирует комплемент и стимулирует антителогенез [206].

sIgA является классом иммуноглобулинов, обеспечивающим защиту организма от инфекционных агентов непосредственно в воротах их проникновения – в коже и на слизистых оболочках [219]. sIgA способен агглютинировать микробные тела, связывать токсины и регулировать функциональную активность иммунокомпетентных клеток в очаге воспаления, препятствуя генерализации инфекционного процесса и развитию системного иммунного ответа.

При комплексном исследовании, включающем изучение микробиоценоза и показателя местного иммунитета sIgA, получены доказательства взаимосвязи уровня sIgA и защитных групп микроорганизмов слизистых толстой кишки. Это значит, что уровень sIgA в копрофильtrate может служить удобным и доступным маркером изменений микрофлоры. При обследовании пациентов с различными

заболеваниями и дисбактериозом установлено, что наиболее высокий уровень sIgA наблюдался в группах пациентов с дерматитами, при этом с понижением уровня бифидобактерий в фекалиях повышался уровень sIgA [38].

Триггером поражения кожи при АтД может быть SE. Некоторые штаммы *S. aureus* продуцируют энтеротоксины, приводящие к дисфункции организма на клеточном уровне и вызывают продукцию специфических IgE. SE имеют свойства суперантигена и могут стимулировать митогенную активность и продукцию цитокинов [275; 305]. С появлением *S. aureus* с множественной лекарственной устойчивостью потребность в лучшем понимании патофизиологии бактериальных суперантигенов при АтД становится все более важной [346].

Различными клетками, вовлеченными в процесс аллергического воспаления, в том числе при АтД, продуцируется ряд хемокинов, которые осуществляют привлечение иммунокомпетентных клеток, активацию эозинофилов и тучных клеток, вызывают выброс медиаторов аллергии [293]. Хемокины являются представительным многофункциональным семейством цитокинов, выполняющим важные функции в организме, активизирующим направленную миграцию различных типов защитных клеток (эозинофилы, тучные клетки, базофилы) к местам воспаления [27; 28]. Хемокины служат важнейшими (после IgE) активаторами дегрануляции перечисленных клеток при аллергической реакции [270] регулируют биологическую активность практически всех иммунокомпетентных клеток [126].

Мобилизация эозинофилов в очаг воспаления совершается под действием специфичных хемоаттрактантов, в том числе эотаксинов, которые содействуют прикреплению эозинофилов к сосудистому эндотелию с последующей миграцией через сосудистую стенку в ткани, где в результате дегрануляции высвобождаются медиаторы. Наибольшим селективным хемоаттрактивным действием обладают эотаксин и эотаксин-2, относящиеся к классу CC-хемокинов, взаимодействующих с CCR3 рецепторами, экспрессирующимися на эозинофилах [126; 270].

В физиологических условиях эотаксин и эотаксин-2 конститутивно

экспрессируются в желудочно-кишечном тракте и тимусе [325]. Эотаксины ответственны за увеличение количества и активацию эозинофилов при различных заболеваниях. Эотаксин способствует насыщению тканей эозинофилами. Накопление эозинофилов в периферической крови и тканях – важная особенность многих патологических состояний, включая атопические расстройства [303]. Кожная эозинофилия характерна для аллергических заболеваний, в частности, для АтД. Показано, что количество эозинофилов в коже коррелирует с количеством клеток, экспрессирующих эотаксин-1, эотаксин-2, эотаксин-3 (CCL11, CCL24, CCL26) [231]. Хемокины создают условия для захвата лейкоцитов в кровеносных сосудах в местах воспаления кожи, перемещают эти лейкоциты из люменальной поверхности кровеносного сосуда на его наружную поверхность, а также привлекают данные лейкоциты к участкам воспаления в дерме или эпидермисе [89]. М. Sugaya (2015) исследовал важность хемокинов для патогенеза определенных кожных заболеваний человека и показал, что ряд хемокинов могут выступать как маркеры при различных кожных заболеваниях [349]. Так, рост клинической активности псориаза сопровождается повышенным содержанием эотаксина-2 в коже, в тоже время в коже практически здоровых лиц экспрессия рецепторов для семейства CC-хемокинов отсутствует [28].

При АтД степень выраженности аллергического воспаления более объективно отражает эотаксин-2 [32]. Данный факт обосновывает дальнейшие исследования с целью использования хемокинов в качестве потенциальных биомаркеров активности аллергического воспаления, а также в качестве потенциального маркера прогноза течения заболевания.

Ключевую роль в становлении и поддержании целостности гистотипической структуры тканей играют интегрины – важнейший класс поверхностных рецепторов, которые связываются с молекулами внеклеточного матрикса (комплекса белков и полисахаридов, составляющих основу любой ткани) [208]. Они принимают участие во взаимодействии клеток с окружающей средой, запуская множество регуляторных каскадов. Сигналы, поступающие от интегриновых

рецепторов, регулируют адгезию, миграцию, рост, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [281].

Интегриновые рецепторы, с одной стороны, обеспечивают адекватную реакцию клетки на сигналы среды, а с другой – позволяют клетке самой модулировать свое микроокружение. В настоящее время известно 18 α - и 8 β -субъединиц интегринов позвоночных [163; 339]. Интегрины альфа-4/бета-7 являются рецепторами фибронектина - одного из ключевых белков межклеточного матрикса, который способствуют адгезии и распространению эпителиальных и мезенхимальных клеток, контролирует дифференцировку и поддержание цитоскелета клеток, активно участвует в воспалительных и репаративных процессах [166].

Важным аспектом патогенеза АтД является нарушение целостности и проницаемости рогового слоя, что во многом зависит от скорости десквамативных процессов в поверхностных слоях кожи [15; 98]. Нарушение гидролипидной пленки способствует ТЭПВ и ксерозу, реактивному кератозу, которые провоцируют зуд, активирует выброс медиаторов воспаления, потенцирующих дальнейшее повреждение эпидермиса и зуд [300]. На сегодняшний день существует ограниченное количество исследований о взаимосвязи интегринов и функционального состояния кожи, изучение этой проблемы важно для более детального понимания патогенеза аллергодерматозов [376].

Изучение особенностей патогенеза АтД на основании оценки цитокинового профиля и выявление маркеров тяжести течения АтД является крайне актуальным направлением клинической аллергологии и иммунологии для определения не только прогноза заболевания, но и терапевтических мишеней в будущем [35].

Обобщая данные по исследованию иммунопатогенеза АтД, надо отметить, что они носят фрагментарный характер и не дают полного представления о состоянии иммунной системы. Дальнейшие исследования позволят не только прогнозировать течение заболевания, но и повысить эффективность терапии.

1.4 Современные подходы к лечению и оценке эффективности терапии атопического дерматита у детей

Проблема лечения АТД в последние десятилетия становится все более острой, поскольку число больных увеличивается с каждым годом, поэтому разработка комплексного индивидуального лечения является важной задачей для педиатров и дерматологов [22; 145].

Терапия АТД включает в себя элиминационные мероприятия, подбор индивидуальной гипоаллергенной диеты, местную и при необходимости системную фармакотерапию, лечение сопутствующей патологии. Основным звеном лечения АТД у детей является наружная терапия, которая проводится с учетом стадии и тяжести заболевания, морфологии высыпаний и направлена на купирование воспаления, зуда, повышение барьерной функции кожи и нормализацию психоэмоционального состояния ребенка [94; 211].

Основопологающими принципами оптимизации ведения больных АТД являются непрерывность проводимого лечения, адекватность подбора препаратов, этапность назначения, что позволяет осуществить качественную биоревитализацию кожи и создать инструмент управления данным заболеванием [37].

Сотрудничество специалистов различного профиля в создании программ и алгоритмов ведения больных АТД привело к ощутимым результатам в лечении и профилактике данного заболевания, при этом продолжает оставаться актуальным решение вопросов стандартизации терапии больных АТД.

В последних международных руководствах по лечению АТД была предложена модель ступенчатой терапии данного заболевания, согласно которой выбор средств определяется тяжестью течения АТД. В его основе лежит базисная терапия, применяемая на всех стадиях (от легкой до тяжелой) [16], включая и период ремиссии.

Одним из перспективных направлений современной дерматовенерологии

является персонализация терапии, ее безопасность и эффективность в сочетании с профилактическим подходом. Не менее важной проблемой является повышение ответственности врача и производителей дерматологических препаратов и технологий, решить которую может только развитие методов объективной оценки эффективности и безопасности терапевтического воздействия.

Фундаментом в ведении пациентов с АтД на протяжении жизни является базисная наружная терапия, включающая в себя использование смягчающих и увлажняющих средств – эмолентов. При создании эмолентов на сегодняшний день учитывают состояние естественного состава липидного барьера эпидермиса, т.е. внутриэпидермальных липидов. Современные научные достижения в дерматологии позволили обосновать возможность применения базисной (увлажняющей) наружной терапии у больных АтД не только в периоды ремиссии заболевания, но и в периоды обострения [200; 375] ввиду неоднократного подтверждения учеными о сохранении воспалительной реакции в коже при видимом её спокойствии [111; 144; 372].

Кожа пациентов вне зависимости от степени тяжести и в периоде ремиссии нуждается в бережном очищении [375] с обязательным нанесением восстанавливающих и увлажняющих средств после принятия ванны для поддержания гидратации [259; 278].

Регулярное применение смягчающих и восстанавливающих средств снижает чувствительность кожи к внешним триггерным факторам и восстанавливает аномальный эпидермальный барьер, уменьшает воспаление и восстанавливает защитные функции эпидермиса [15; 151; 282; 294].

При неэффективности базисной наружной терапии, а также при выраженном воспалении на коже местное лечение корректируют подключением наружной терапии топическими ГКС, активность которых связана с местным противовоспалительным, вазоконстрикторным, противоаллергическим и противозудным эффектами [125; 375], а также оказывают антипролиферативный эффект [181]. Учитывая морфофункциональные изменения в коже больных АтД,

их коррекция топическими ГКС патогенетически обоснована [190].

Применение местных ГКС коротким курсом оправдано для купирования острой стадии АтД, при этом их предпочтительно применять в утренние часы (что соответствует естественному биоритму местных стероидов и предупреждает нежелательные реакции со стороны надпочечников), короткими курсами не более 10-14 дней, один раз в сутки на пораженные участки кожи, не превышающие 20% общей площади [187].

При правильном выборе лекарственного средства и терапевтической схемы удается минимизировать побочные эффекты местных ГКС. Наиболее оптимальным профилем безопасности и более высокой лечебной эффективностью обладают препараты последнего поколения – нефторированные местные ГКС с минимальным процентом всасывания и наименьшим риском развития побочных явлений [187; 200].

В частности, одним из безопасных и эффективных препаратов является метилпреднизолон ацепонат – местный негалогенизированный синтетический ГКС четвертого поколения, зарекомендовавший себя как мощное противовоспалительное лекарство в программах острой и поддерживающей терапии АтД у младенцев и детей. При наружном применении метилпреднизолон ацепонат подавляет воспалительные и аллергические кожные реакции, уменьшает симптомы аллергического воспаления – покраснение, отек, зуд, боль. Он имеет улучшенный терапевтический индекс (увеличение потенции без пропорционального увеличения побочных эффектов) [18; 90; 242]. Этот препарат не вызывает местные или системные побочные эффекты за счет минимальной системной абсорбции, быстрой и полной инактивации в организме. В этой связи появилась возможность использовать его в течение длительного времени (у детей – до 4 недель) и применять в тех локализациях, где кожа очень тонкая (лицо, шея, межпальцевые промежутки, подмышечные и паховые складки, область гениталий). Кроме того, возможно одноразовое нанесение препарата в сутки, что обеспечивает ему преимущества с точки зрения удобства и комплаентности.

Топические ГКС в наружной терапии АтД являются препаратами первой линии для лечения обострений АтД среднетяжелой и тяжелой степени [200]. Однако их длительное бесконтрольное применение может привести к развитию нежелательных побочных эффектов, и, как следствие, к стероидофобии и стероидорезистентности [192].

Возможный риск развития побочных эффектов при наружной стероидной терапии определил необходимость поиска новых топических средств с иммуносупрессивной активностью. Это привело к открытию новой группы нестероидных топических противовоспалительных средств – ТИК, действие которых опосредовано ингибированием фосфатазной активности кальциневрина. Отмечается их эффективность при быстром купировании зуда [17; 200; 366].

В настоящее время существуют два препарата этой группы – Пимекролимус (крем 1%) и Такролимус (мазь 0,03% и 0,1%). При этом Такролимус показан для лечения АтД средней степени тяжести и тяжелых форм, в том числе стероид-резистентных (у детей от 2 до 16 лет – мазь 0,03%, у взрослых – мазь 0,1%), а Пимекролимус – для лечения АтД легкой и средней степени тяжести [17].

Об эффективности мази Такролимус для лечения АтД свидетельствуют многочисленные сообщения в отечественных и зарубежных источниках [20]. В частности, результаты клинических исследований продемонстрировали, что Такролимус обладает эффективностью, сравнимой с ГКС, но при этом лишен присущих ГКС побочных эффектов [265; 328]. Эти свойства Такролимуса обеспечивают возможность нового подхода – поддерживающей терапии АтД в период ремиссии, когда препарат рекомендуется применять дважды в неделю в течение длительного времени. Эффективность данной схемы лечения была подтверждена в рамках масштабных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (проект CONTrOL), в ходе которых дети и взрослые с АтД получали лечение Такролимуса в течение 12 месяцев. У взрослых и детей поддерживающая терапия привела к высоко достоверному увеличению продолжительности ремиссии и уменьшению числа

рецидивов. В тоже время было показано, что при длительной противорецидивной терапии кумуляция препарата не отмечалась [111].

В настоящее время Такролимус – единственный топический препарат из группы ТИК, рекомендованный в РФ для проведения поддерживающей терапии АтД [156]. Длительность противорецидивного использования Такропика обычно составляет 6-12 месяцев [91]. Применение Такролимуса 2 раза в неделю в период ремиссии с нанесением на области обычных очагов локализации высыпаний (проактивная терапия) позволяет значительно снизить частоту и тяжесть обострений у больных АтД и обеспечить длительный контроль заболевания [149; 202].

Если нет нужного результата от назначаемого наружного лечения, то добавляют системную терапию, которая предполагает включение в терапию антибактериальные препараты, пероральные и парентеральные глюкокортикостероиды, цитостатики иммуносупрессанты, антигистаминные препараты и седативные средства [3].

Помимо стандартных схем базисной терапии, применяемых при АтД, изучаются новые подходы к его лечению, основанные на выявлении микрoэкологических нарушений [296]. В настоящее время в стандарты диагностики АтД не входит изучение состава микрофлоры кишечника и кожи с точной видовой идентификацией микроорганизмов, в тоже время проведение адекватной диагностической программы позволяет правильно оценить ситуацию и проводить как этиопатогенетическое лечение основного патологического состояния, так и более эффективно осуществлять коррекцию микрoэкологических нарушений [72; 137].

До настоящего времени для определения состава микрофлоры использовали метод бактериологического посева, который позволяет установить родовую принадлежность микроорганизмов, выявить наличие условно-патогенных бактерий, в первом приближении оценить спектр микрофлоры [67]. Однако, проведение исследования кала на дисбактериоз, как правило, не включает точную

видовую идентификацию.

В то же время для правильной оценки состава микрофлоры необходимо учитывать и видовую принадлежность бактерий. Наряду с классическими методами идентификации микроорганизмов (биохимическая, фаго- и сероидентификация), появился арсенал молекулярно-генетических методов, а также протеомный анализ, основанный на использовании физических технологий, к числу которых относится матрично-активированная лазерная десорбционная/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI-ToF MS). Внедрение в практическую деятельность метода MALDI-ToF MS позволяет более точно идентифицировать выделенные микроорганизмы, а как следствие оптимизировать процедуры оценки их клинического значения и подбора антимикробной терапии в случае необходимости [70]. Опыт применения MALDI-ToF MS для видовой идентификации микроорганизмов, выделенных из клинического материала, подтверждает высокую ценность метода, а потенциальная возможность проводить прямую индикацию бактерий в материале значительно сокращает сроки выполнения анализов и открывает новые ресурсы для использования в различных алгоритмах микробиологической диагностики [154]. Методом MALDI-ToF MS видовая идентификация может быть осуществлена за минуты, в то время как идентификация по общепринятым тестам занимает от нескольких часов до 2 и более суток [250].

Внедрение в работу микробиологических лабораторий MALDI ToF MS позволяет по-новому подойти к процессу изучения видового разнообразия кишечной микрофлоры, идентифицировать различные виды условно патогенных микроорганизмов, которые было затруднительно идентифицировать классическими методами (биохимическая идентификация с использованием ручных, полуавтоматических и автоматических тест систем) [82; 109].

В течение последних двух десятилетий интенсивно исследуется возможность практического использования пробиотиков для профилактики аллергических заболеваний у детей. Иммунные эффекты пробиотиков включают активацию

презентации антигенов макрофагами, повышение продукции sIgA, изменение цитокиновых профилей, что повышает толерантность к поступающим аллергенам [134]. Модифицирование кишечного биотопа с использованием пробиотиков является перспективным направлением в лечении аллергических заболеваний [116].

Самое большое количество работ в этой области посвящено изучению эффективности использования пробиотиков для профилактики АТД [135; 155]. В последние годы существенно увеличилось число исследований, посвященных влиянию пробиотиков на формирование атопии и АТД у детей, произошло осознание значения пробиотиков для профилактики и лечения АТД у детей при целенаправленном воздействии на микробиоту кишечника [222]. В связи с этим сегодня ключевыми задачами становятся: создание пробиотических штаммов с заданными свойствами, определение критериев колонизации кишечника детей в разные возрастные периоды, анализ коммуникаций микробиоты и растущего организма [168].

В составе пробиотических препаратов активно используются кишечные бифидобактерии вследствие практически отсутствующей их патогенности. Применение пробиотиков женщинами в пренатальном периоде снижает риск развития аллергических заболеваний у их детей. Исследования подтвердили эффективность пробиотиков для профилактики и лечения АТД у детей, преимущественно в тех случаях, когда исследуемый продукт начинали давать матерям этих детей во время беременности и продолжали вводить младенцам после рождения [243; 255].

Один из наиболее серьезных систематических обзоров в рассматриваемой области, в который включены данные исследований с участием более 5000 детей, был опубликован в конце 2015 года [331]. По результатам проведенного мета-анализа у детей, получавших пробиотики перинатально, достоверно реже наблюдалась экзема/АТД по сравнению с контрольной группой.

В настоящее время актуальным становится систематизация дизайна

проводимых клинических исследований, доз и схем назначаемых препаратов, а также изучение особенностей реагирования иммунной системы на различные пробиотические штаммы [330]. Очевидно, для более глубокого анализа результатов множества разрозненных клинических исследований необходимо применять современные методы доказательной медицины.

Изменения кожного покрова при АД по шкале SCORAD определяют визуально, что не всегда позволяет судить о глубине и степени поражения кожи и эффективности в динамике лечения. В тоже время, предварительные результаты изучения морфологического состояния кожи больных хроническими дерматозами к моменту регресса клинических проявлений и окончанию терапии демонстрируют резидуальные признаки патологического процесса в коже больного с АД, что может служить причиной ранних рецидивов при несвоевременном окончании лечения. Поэтому задача персонализации терапии, оценки ее эффективности и безопасности с учетом объективного состояния кожи может быть решена только на основе использования инструментальных методов оценки морфофункционального состояния кожи [123; 179]. В связи с этим представляется актуальным вопрос объективизации патоморфологической картины пораженной кожи неинвазивными методами исследования, в частности методами ОКТ и УЗИ кожи [57].

Метод ОКТ представляет собой оптический метод исследования, позволяющий отображать структуру биологических тканей организма в поперечном срезе с высоким уровнем разрешения, обеспечивая получение прижизненной морфологической информации на микроскопическом уровне [199]. Благодаря преимуществам ОКТ у лечащего врача появилась возможность визуализировать слои эпидермиса и дермы, дифференцировать основные патоморфологические процессы в коже, отслеживать их динамику, фиксировать полученные изображения в режиме реального времени. На оптических томограммах хорошо видны все слои кожи: эпидермис, верхние слои дермы, волосяные фолликулы, сосудистая сеть, потовые и сальные железы [362].

УЗИ кожи – неинвазивный, безопасный и высокоточный метод

прижизненного исследования тканей. Значительный прогресс в развитии высокочастотных систем визуализации позволил наблюдать структуру кожи на глубине до 10 мм с определением толщины эпидермиса, дермы, их акустической плотности и других параметров. С помощью УЗИ кожи появилась возможность дифференцировать морфологические структуры эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки в норме и при патологии [139; 144; 197; 307], оценивать состояние кожи при АтД в различные периоды заболевания, а также контролировать продолжительность и эффективность лечения [196; 201; 378]. В отличие от ОКТ методы УЗИ относят к наиболее доступному для современного практического здравоохранения, позволяя использовать его для уточнения диагноза и мониторинга в процессе лечения хронических дерматозов, с определением качественных и количественных параметров структурных элементов кожи [214].

Несмотря на научные достижения в изучении АтД, проблема лечения этой нозологии до сих пор остается актуальной. На сегодня накоплены значительные научные сведения об этиологии и патогенезе заболевания, разработано много методик лечения, в то же время еще нет убедительных данных о возможности полного и окончательного излечения от АтД. Очевидно, дальнейшее изучение влияния на организм и взаимодействие с ним провоцирующих факторов и предикторов заболевания позволит найти более эффективные способы лечения и профилактики АтД, что в свою очередь улучшит прогноз заболевания.

ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования

Для решения поставленных задач было проведено обследование 326 детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с установленным диагнозом АтД. Контрольную группу составили 109 условно-здоровых детей соответствующего возраста, имеющих 1 и 2 группы здоровья, не имеющих отягощенного аллергологического анамнеза и клинических проявлений аллергологических заболеваний.

Все пациенты с АтД находились под наблюдением в ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер №1, клинической базе кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России ООО «Клиника современной косметологии «Секреты совершенства».

Дизайн работы – проспективное клиническое сравнительное исследование в группах с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования. Катамнестическое наблюдение за детьми осуществлялось в течение 1 года.

Исследование было проведено в три этапа.

На 1-ом этапе было проведено полное комплексное клинико-лабораторное обследование соответственно стандартам диагностики АтД у 326 детей с дерматозом и 109 детей контрольной группы без проявлений АтД и других соматических заболеваний.

На 2-м этапе проведено углубленное исследование различных аспектов патогенеза АтД: оценка содержания компонентов врожденного иммунитета, частота гастроинтестинальной формы аллергии у детей с АтД, факторы семейной предрасположенности программирования АтД.

На 3-м этапе был разработан и применен алгоритм диагностики и лечения АтД у детей с учетом комплекса результатов неинвазивных инструментальных методов исследования, видового состава микрофлоры кожи и кишечника, проведена его оценка, в том числе в процессе отдаленных наблюдений.

Этапы исследования и их содержание представлены на рисунке 1.



Рисунок 1 - Этапы исследования

Критериями включения пациентов в исследование были:

- наличие диагноза АтД в соответствии с клиническими рекомендациями (2016),
- возраст от 3 месяцев до 12 лет,

- наличие добровольного информированного согласия родителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- возраст старше 12 лет,
- получение иммунотропных препаратов, антибиотиков, антигистаминных препаратов, цитостатиков в последний месяц перед исследованием,
- проведение местной терапии гормональными и/или другими кремами в последний месяц перед исследованием,
- наличие воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отказ родителей пациента от дальнейшего участия в исследовании,
- возникновение острых инфекционных заболеваний и обострений сопутствующих хронических заболеваний.

Все родители/законные представители детей, участвовавших в исследовании, подписывали протокол добровольного информированного согласия на включение ребенка в программу обследования, обработку его результатов и публикацию материалов, составленный в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Распределение детей по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение детей с АтД по возрасту и полу

Возрастная группа	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
От 3 месяцев до 3 лет	53	37,6	88	62,4	141	43,3
От 3 до 7 лет	37	34,6	70	65,4	107	32,8
От 7 до 12 лет	36	46,1	42	53,9	78	23,9
Итого	126	36,7	200	61,3	326	100,0

2.2 Методы клинико-лабораторного обследования детей с атопическим дерматитом

При клиническом обследовании больных учитывались давность заболевания, распространенность кожного процесса, степень выраженности симптомов, частота обострений и их продолжительность, эффективность проводимой ранее терапии.

Клинические методы исследования включали в себя:

- сбор анамнеза: метод анкетирования больных, оценка клинических проявлений АТД с заполнением рабочей карты пациента;
- оценка выявленных триггерных факторов дебюта и обострений,
- оценка длительности заболевания,
- оценка выраженности клинических симптомов, распространенность, степень тяжести,
- наличие сопутствующих заболеваний.

Сбор анамнеза и объективное обследование детей с АТД осуществлялись на основе клинико-анамнестического метода исследования. При сборе анамнеза особое внимание обращалось на выявление факторов патологического течения беременности и родов, выяснялись особенности течения периода новорожденности и раннего возраста, характер грудного вскармливания, уточнялись сведения о перенесенных заболеваниях. Сбор жалоб, выяснение данных индивидуального, семейного и аллергологического анамнеза проводили в процессе личной беседы с больным ребенком и его родителями, а также путем анализа историй развития ребенка (форма 112-у). Выявлялись факторы риска, оказывающие влияние на обострение заболевания и клиническое течение.

Клинический осмотр проводился с учетом жалоб больного и с применением общепринятых методов физикального обследования. На основании критериев тяжести заболевания оценивался клинический статус больного. Для достижения согласованности в методах оценки тяжести кожного процесса у детей с АТД и

возможности использования статистических методов применялась балльная оценка индекса SCORAD и ДДИКЖ.

Всем больным выполнены стандартные лабораторные методы исследования: общие клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, определение уровня общего IgE в сыворотке крови, копрологическое исследование, исследование кала на яйца гельминтов и простейшие. В ходе работы была проведена регистрация клинических симптомов, отражающих отклонения в работе системы пищеварения, которые были квалифицированы в соответствии с Римскими критериями функциональных расстройств ЖКТ (2016) [26]. Было проведено качественное и количественное микробиологическое исследование кожи и кала с идентификацией выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS.

На основании дополнительных критериев отбора (отсутствие острых инфекционных заболеваний и паразитарных инвазий, обострений сопутствующих хронических заболеваний), а также на основании информированного согласия родителей было отобраны дети с АтД для проведения следующих этапов исследования: определение уровня EDN в кале, исследование видового состава микроблоры кишечника в диаде «мать+ребенок с АтД», оценка содержания компонентов врожденного иммунитета, в том числе HBD2, CCL24, CCR3, TLR-2, TSLP, ITGB7, ITGA4/CD49D, SE в крови, в кале и в слюне, sIgA в кале и в слюне, лизоцим в кале и в слюне.

Исследования проводились на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ РКВД №1, г. Уфа (зав. лабораторией Надырченко Р.М.), бактериологического отдела Клинико-диагностической лаборатории Клиник СамГМУ, г. Самара (зав. отделом к.м.н., доцент Лямин А.В).

Таблица 2 - Общий объем проведенного научного исследования

Виды исследований	Дети с АтД		Условно-здоровые дети		Общее число исследований
	Количество	Кратность	Количество	Кратность	
Анализ анамнестических данных	326	1	109	1	435
Анализ клинических данных	326	1	109	1	435
Общий анализ крови	326	1	109	1	435
Общий анализ мочи	326	1	109	1	435
Биохимический анализ крови	326	1	109	1	435
Общий IgE в сыворотке крови	326	1	109	1	435
Копрограмма	326	1	109	1	435
EDN в кале	96	1	44	1	140
Исследование кала на яйца гельминтов и простейшие	326	1	109	1	435
Оценка SCORAD	326	1	-	-	559
- до лечения	233	1			
- после лечения					
Оценка ДДИКЖ			-	-	559
- до лечения	326	1			
- после лечения	233	1			
HBD2 в крови	96	1	31	1	127
CCL24 в крови	96	1	31	1	127
CCR3 в крови	96	1	31	1	127
TLR-2 в крови	68	1	31	1	99
TSLP в крови	68	1	31	1	99
ITGB7 в крови	96	1	31	1	127
ITGA4/CD49D в крови	96	1	31	1	127
SE в крови	96	1	31	1	127
SE в кале	96	1	31	1	127

Виды исследований	Дети с АтД		Условно-здоровые дети		Общее число исследований
	Количество	Кратность	Количество	Кратность	
SE в слюне	96	1	31	1	127
sIgA в кале	96	1	31	1	127
sIgA в слюне	96	1	31	1	127
лизоцим в слюне	96	1	31	1	127
лизоцим в кале	96	1	31	1	127
MALDI-ToF MS микрофлоры кожи	326	1	109	1	435
- до лечения	-	-	-	-	
- после лечения	-	-	-	-	
MALDI-ToF MS микрофлоры кала	326	1	109	1	514
- до лечения	79	1	-	-	
- после лечения	-	-	-	-	
MALDI-ToF MS микрофлоры кала в диаде «мать+ ребенок с АтД»	20 пар	1	-	-	40
ОКТ кожи			-	-	249
- до лечения	83	1			
- после лечения	83	2			
УЗИ кожи					249
- до лечения	83	1			
- после лечения	83	2			
Корнеометрия			-	-	262
- до лечения	96	1			
- после лечения	83	2			

Методика оценки проявлений и степени тяжести АтД по индексу SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) включает в себя комплексную оценку трех информационных блоков: распространенность кожных поражений (А), их выраженность или интенсивность (В) и субъективные симптомы (С).

А. Для оценки распространенности поражения на основе переднезаднего рисунка по шкале 0-100 используют правило «девяткок», где за единицу принята

площадь ладонной поверхности кисти. Принимались во внимание только очаги с воспалительными поражениями. Сухая кожа не учитывалась.

В. Интенсивность клинических проявлений АТД (объективные симптомы) оценивается по шести симптомам: эритема, отек/папула, корки/мокнутые, эксфолиации, лихенификация, сухость кожи.

Каждый признак оценивается от 0 до 3 баллов (0 – отсутствие, 1 – легкий, 2 – средний, 3 – тяжелый). Оценки в баллах выставляются в специальной оценочной таблице, затем общий индекс SCORAD рассчитывается по формуле, приведенной ниже.

Область, выбранная для оценки, должна представлять со средней интенсивностью каждый признак у данного больного, тем самым, исключая область-мишень или область наибольшего поражения. Однако, одна и та же область может быть выбрана для 2-х и более признаков. Например, одна и та же область может служить для оценки как эксфолиаций, так и эритемы. С другой стороны, сухость может быть выражена на областях, не имеющих острых высыпаний или лихенификаций.

С. Субъективные симптомы – зуд и нарушение сна, связанное с кожными поражениями и зудом. Эти признаки оцениваются у детей старше 7 лет при условии понимания родителями принципа оценки. Наиболее частой ошибкой является регистрация «нарушение сна» по различным поводам, не связанным с АТД.

Каждый субъективный симптом оценивается в диапазоне от 0 до 10 баллов; баллы суммируются. Сумма баллов субъективных симптомов может колебаться в диапазоне от 0 до 20.

Для непосредственного расчета величины индекса SCORAD все полученные баллы выставлялись в оценочный лист. Индекс SCORAD рассчитывался по формуле: $SCORAD = A/5 + 7*B/2 + C$, где

А – площадь пораженной кожи, в %;

В – сумма баллов объективных признаков (эритема, отек, мокнутые, эксфолиации, лихенификация, сухость);

C – сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна).

Общая сумма баллов по шкале SCORAD может составлять от 0 (клинические проявления поражения кожи отсутствуют) до 103 (максимально выраженные проявления АтД) [4]. Основным преимуществом использования шкалы SCORAD является возможность сравнительного анализа полученных результатов при помощи компьютерной обработки, а также объективная оценка эффективности различных методов терапии.

В ходе работы для объективизации общего состояния больных нами определялся ДДИКЖ – специальная анкета, представляющая собой русифицированную версию Dermatology Life Quality Index (DLQI), разработанную A.Finlay и в настоящее время принятую в качестве стандарта европейскими дерматологами [269]. Она используется дерматологами для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты жизни больного, характеризующие в целом его качество жизни. ДДИКЖ – индекс, который определяется самим больным по его ответам на специальные вопросы, выявляет выраженность психосоматического компонента заболевания, оценивая таким образом один из симптомов дерматоза [2]. Для определения ДДИКЖ проводилось анкетирование и каждому больному предлагалось ответить на 10 вопросов. Каждый ответ имел свой балл – от 0 до 3 (0 – отсутствие воздействия, 1 – не сильное воздействие, 2 – сильное воздействие, 3 – очень сильное воздействие). Индекс рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу. Суммарное количество баллов варьировало в диапазоне от 0 до 30. Чем выше балл, тем негативнее сказывалось заболевание на качестве жизни больного.

2.3 Иммуноферментные методы исследования

Определение HBD2, TLR-2, TSLP, ITGB7, ITGA4/CD49D, CCL24, CCR3, SE в крови, в кале и в слюне, sIgA в кале и в слюне, лизоцим в кале и в слюне, EDN в кале проводили методом ИФА в точном соответствии с инструкцией по

применению, созданной производителем (набор ELISA производитель Cusabio, Германия). Обработку данных осуществляли с построением калибровочных кривых путем применения программного пакета Ascent Software.

Количество HBD2, CCL24, TSLP выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Количество TLR-2, ITGB7, ITGA4/CD49D, CCR3, SE, sIgA, лизоцима, EDN выражали в нанogramмах на миллилитр (нг/мл).

2.4 Микробиологическое исследование кожи и кала

Сбор материала осуществляли в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» и в соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 91500.11.0004-2003 МЗ РФ «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (Отраслевой стандарт, 2003).

С кожи сбор материала осуществляли с локтевых и подколенных сгибов и на лице в области щек стерильным ватным одноразовым тампоном с деревянной основой. Непосредственно перед сбором тампон смачивали в стерильном физиологическом растворе. Ограничение зоны сбора материала осуществляли с использованием одноразовых стерильных трафаретов с рабочей площади для сбора материала 5 см² [116]. Материал доставлялся в лабораторию в течение 2 суток после сбора в изотермических условиях, не допуская охлаждения и нагрева, в пробирках с транспортной средой Эймса (ФБУН ГНЦ ПМБ Оболенск, Россия). В лаборатории осуществляли посев материала на плотные питательные среды: кровяной агар, универсальные хромогенные среды, агар Сабуро (HiMedia, Индия). Посевы осуществляли плотным «газоном» для последующего подсчета выросших колоний. Посевы на кровяном и хромогенном агаре культивировали в термостате при температуре 37°C в течение 48 часов. Посевы для выделения грибов культивировали при температуре 28°C в течение 7 суток. После культивирования

проводили подсчет выросших колоний на каждой среде и рассчитывали среднее значение.

Фекалии собирали сразу после дефекации из предварительно продезинфицированных, тщательно промытых и ополоснутых заварным кипятком, а затем охлажденных на воздухе судна или горшка. Рекомендуемой емкостью для сбора фекалий является стерильный одноразовый контейнер с широким горлом и завинчивающейся крышкой, содержащий ложечку-шпатель, вмонтированную в крышку контейнера. Если фекалии жидкие, их собирали с помощью стерильного катетера со стерильным наконечником с одной стороны и грушей, предварительно простерилизованной или обработанной 70%-м этиловым спиртом и тщательно ополоснутой стерильным физиологическим раствором, - с другой. Жидкими фекалиями контейнер заполняли не более, чем на 1/3 объема для предохранения от разбрызгивания материала при вскрытии емкости в лаборатории. Если фекалии оформленные, плотные, то в контейнер помещали 3 - 4 ложечки (1,5 - 2,0 г). Материал доставляли в лабораторию не позднее 2 ч после дефекации и сбора пробы.

После доставки материала в лабораторию содержимое пробирки с фекалиями и транспортной средой растирали в стерильной ступке с 7 мл физиологического раствора с учетом исходного объема транспортной среды 2 мл для получения конечного разведения 10^{-1} . Из этого разведения делали посев на плотные питательные среды (среду Плоскирева, SS-агар). Одновременно делали массивный посев из нативного кала на жидкие среды обогащения (селенитовую).

Из основного разведения 10^{-1} делали дополнительные 100-кратные разведения в физиологическом растворе до 10^{-3} - 10^{-5} , затем из пробирки, в которой фекалии разведены до 10^{-5} , вносят по 0,1 мл на поверхность среды Эндо, Левина, Сабуро, Рогоза SL агар, агар для выделения строгих анаэробов, агар для выделения бифидобактерий, агар для выделения клостридий, универсальную хромогенную среду (HiMedia, Индия) и 0,01 мл на 5% кровяной агар с бараньей кровью (HiMedia, Индия). Все среды, за исключением среды Сабуро после посева культивировались

в аэробных и анаэробных условиях. Анаэробные условия создавались с использованием газогенерирующих пакетов Анаэрогаз (ИНКО, Россия). Длительность инкубации в аэробных условиях составила 48 часов, в анаэробных 72 часа.

Для выделения бифидобактерий дополнительно делали еще 3 разведения до 10^{-7} - 10^{-9} - 10^{-11} . В первую пробирку с 9-10 мл среды Блаурокк вносили 1 мл из разведения фекалий 10^{-7} , во вторую – 0,1 мл из этого же разведения, в третью и четвертую пробирку вносили соответственно по 1,0 и 0,1 мл из разведения 10^{-9} , а в пятую и шестую – по 1,0 и 0,1 мл из разведения 10^{-11} . Аналогичную процедуру проводили для дополнительного выделения лактобактерий с использованием бульона МРС. Для определения анаэробных бифидобактерий посевы на среде Блаурокк, а лактобактерий на среде МРС выращивали при 37° в течение 48 часов с последующим пересевом на 5% кровяной агар, универсальную хромогенную среду и агар для выделения бифидобактерий, Рогоза SL агар с последующей инкубацией в анаэробных условиях в течение 72 часов.

Все среды с посевами, за исключением среды Сабуро, помещали в термостат при температуре 37°C .

С целью обнаружения патогенных грибов посевы на среде Сабуро инкубировали в течение 3-5 дней при $28-30^{\circ}$, выделяют плотные непрозрачные колонии в пробирки со скошенной поверхностью этой же среды. Посевы снова выдерживают в термостате при той же температуре 3-4 суток, после чего проводят микроскопию препарата из живой культуры в капле стерильной водопроводной воды при помощи объектива 40, окуляра 10.

По результатам исследования кала выделяли следующие степени выраженности микробиологических нарушений (у детей старше 1 года):

- 1-я степень –
- снижение содержания бифидобактерий до 10^8 – 10^7 КОЕ/г,
- лактобактерий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г,
- типичных эшерихий до 10^6 – 10^5 КОЕ/г,

– повышение типичных эшерихий (возможно) до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г.

2-я степень –

– снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже,

– лактобактерий – до 10^5 КОЕ/г и ниже,

– повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до 10^5 – 10^7 КОЕ/г,

– или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г.

3-я степень –

– снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже,

– лактобактерий до 10^5 КОЕ/г и ниже,

– обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^7 – 10^8 КОЕ/г [100].

Все морфотипы колоний выросших микроорганизмов вне зависимости от разведения и количества колоний идентифицировались с использованием метода MALDI-TOF MS на приборе Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия). В качестве матрицы использовали α -циано-4-гидроксикоричная кислота (HCCA) (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Полученный масс-спектр выделенного микроорганизма сравнивался с референсными спектрами из базы данных, после чего происходила идентификация микроорганизма с использованием стандартной библиотеки спектров Mycobacteria Library версия 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Германия).

В работе были использованы два способа пробоподготовки микроорганизмов в соответствии со стандартными операционными процедурами производителя: метод прямого нанесения, расширенный метод прямого нанесения с муравьиной кислотой.

Метод прямого нанесения выполнялся посредством нанесения одиночной колонии на отдельную лунку 96-луночной мишени, начиная от середины лунки по спирали к периферии с последующим покрытием нанесенного биоматериала 1 мкл

свежеприготовленным раствором матрицы (HCCA). Расширенный метод прямого нанесения заключался в том, что после нанесения биоматериала на точку мишени в соответствии с процедурой, описанной в методе прямого нанесения, биоматериал после высыхания дополнительно покрывался 1 мкл 70% муравьиной кислоты, после высыхания которой лунка мишени с материалом дополнительно покрывался раствором матрицы (HCCA).

Результат идентификации с использованием MALDI-ToF масс-спектрометра получали автоматически с помощью программного обеспечения MALDI Biotyper RTC по уровню коэффициента совпадения (Score) от 0 до 3 в соответствии с рекомендациями производителя оборудования: низкий уровень идентификации соответствовал значению Score 0,000-1,699; идентификация до рода – 1,700-1,999; идентификация до вида – 2,000-2,999.

В связи с необходимостью комплексной количественной оценки выявляемых микроорганизмов кожи, систематизации их в зависимости от степени дисбиотических нарушений при различных заболеваниях кожи в детском возрасте нами предпринята попытка создания нового способа определения степени дисбиотических нарушений кожи у детей, что позволит сократить сроки лечения и увеличить длительность клинической ремиссии при заболеваниях кожи за счет индивидуального подбора терапии с учетом степени микробной контаминации кожи (свидетельство о программе для ЭВМ РФ «Способ определения степени дисбиотических нарушений кожи у детей» (заявка №2020503252/49 от 13.07.2020).

В соответствии с разработанным способом представители биоценоза кожи были сгруппированы по представителям нормальной флоры, условно-патогенно и патогенной (Таблица 3).

Таблица 3 - Основные представители микрофлоры кожи

Облигатная микрофлора	Условно-патогенная микрофлора	Патогенная микрофлора
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Staphylococcus warneri</i>	<i>Staphylococcus capitis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Micrococcus luteus</i> <i>Micrococcus varians</i> <i>Micrococcus kristine</i>	<i>Micrococcus lylae</i>	
<i>Corynebacter xerosis</i> <i>Corynebacter minutissimum</i> <i>Corynebacter hofmannii</i>	<i>Peptococcus saccharolyticus</i>	
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus anginosus</i>
<i>Propionibacterium acnes</i> <i>Propionibacterium avidum</i> <i>Propionibacterium granulosum</i> <i>Propionibacterium ovale</i> <i>Propionibacterium orbiculare</i>	<i>Bacillus subtilis</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Bacillus licheniformis</i> <i>Bacillus megaterium</i> <i>Bacillus polymyxa</i>	
<i>Pityrosporum spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Trichophyton spp.</i>	<i>Moraxella spp.</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Malassezia furfur</i>	<i>Alcaligenes spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>
	<i>Flavobacterium spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>
	<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
	<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Citrobacter spp.</i>
	<i>Nocardia spp.</i>	<i>Providencia spp.</i>
	<i>Streptomyces spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Aspergillus spp.</i>	<i>Candida spp.</i>
	<i>Penicillium spp.</i>	<i>Candida albicans</i>
		<i>Microsporum spp.</i>
		<i>Epidermophyton spp.</i>

Предложенное нами распределение по степени дисбиотических нарушений выглядит следующим образом:

нормоценоз кожи – преобладание в микробиоценозе представителей микроорганизмов из столбца 1, выделение 1-2 представителей микроорганизмов из столбца 2, отсутствие микроорганизмов из столбца 3.

1 степень микробиологических нарушений – преобладание в микробиоценозе представителей микроорганизмов из столбца 1, выделение 3 и более микроорганизмов из столбца 2, отсутствие микроорганизмов из столбца 3.

2 степень микробиологических нарушений – отсутствие в микробиоценозе представителей микроорганизмов из столбца 1, преобладание микроорганизмов из столбца 2, отсутствие видов из столбца 3.

3 степень микробиологических нарушений – преобладание представителей микроорганизмов из столбца 1 или 2, выделение представителей микроорганизмов из столбца 3.

4. степень микробиологических нарушений – преобладание представителей микроорганизмов из столбца 3, отсутствие или выделение 1-2 представителей из столбца 1 и/или 2.

Предлагаемый способ может быть использован для любого ребенка с любыми формами кожных проявлений с целью персонифицированного подбора наружной терапии в зависимости от степени дисбиотических нарушений.

В комплексное лечение АД у детей для коррекции нарушенного микробиоценоза кожи были включены комбинированные топические стероиды с содержанием антибиотиков и антимикотиков, назначенных на основании результатов исследования микробиоценоза кожи методом MALDI-ToF MS (в соответствии с разработанной нами программой для ЭВМ «Индивидуализированный подход к назначению антибактериальной терапии при atopическом дерматите у детей, осложненном вторичным инфицированием», свидетельство о государственной регистрации №2019 666 913 от 17.12.2019). Препараты применялись в соответствии с рекомендациями производителя, изложенными в аннотации.

Таблица 4– Выбор препаратов для наружной терапии в зависимости от возраста ребенка и обнаруженных микроорганизмов

Возраст ребенка	Обнаруженные МО	Применяемый препарат
2 года и старше	<i>Candida albantica, Enterobacter aerogenes, Epidermophyton floccosum, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Malassezia furfur (Pityrosporum orbiculare, Microsporum canis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes</i>	Тридерм
2 года и старше	<i>Candida spp., Corynebacterium minutissimum, Epidermophyton spp., Microsporum spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Trichophyton spp.</i>	Травокорт
1 год и старше	<i>Aerobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus spp., Streptococcus spp.</i>	Акридерм® ГЕНТА
1 год и старше	<i>Corynebacterium spp., Propionibacterium acnes, Staphylococcus aureus</i>	Фуцикорт®
От нуля месяца	<i>Acinetobacter baumannii spp., Bacteroides fragilis, Bacteroides spp., Citrobacter freundii, Corynebacterium spp., Enterobacter spp., Escherichia coli spp., Klebsiella spp., Propionibacterium acnes, Proteus mirabilis spp., Proteus vulgaris spp., Providencia rettgeri spp., Pseudomonas aeruginosa spp., Staphylococcus aureus spp., Staphylococcus epidermidis spp., Streptococcus pyogenes spp.</i>	Фагодерм

У всех детей проводили диагностику гельминтозов методами макро- и микрокопроовоскопии, в соскобе с перианальных складок, лямблиоза — стандартным методом микроскопии тонкого мазка фекалий с окрашиванием раствором Люголя.

Для оценки переваривающей функции ЖКТ нами проводилось копрологическое обследование с проведением макро- и микроскопической оценки непереваренных пищевых субстратов. Оценка результатов и определение копрологических синдромов осуществлялась в соответствии с рекомендациями Н.Г. Плетнева и соавт. (1998) и М.Ю. Денисова (1999).

2.5 Инструментальные методы исследования

Для оценки морфофункционального состояния кожи, индивидуализации, контроля эффективности и безопасности лечения дерматозов использовали ОКТ, оснащенный съемным гибким зондом с микросканером с использованием прибора SOCT Copernicus HR (Optopol Technology, Польша). Данный томограф позволяет проводить исследование со скоростью 50000 сканов в секунду и осевым разрешением сканирования 3 мкм. Прибор разрешен к применению Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/02322 от 22.07.2008г.), сертифицирован (Сертификат соответствия № РОСС PL.ИМ24.В01616 от 29.07.2008) и имеет следующие технические характеристики:

- зондирующее низкокогерентное излучение генерируется на длине волны 930 нм;
- мощность источника – 2 мВт;
- мощность на объекте – 0,75 мВт (ниже ANSI стандарта для безопасной световой экспозиции);
- пространственное разрешение 15–20 мкм;
- глубина сканирования – до 1,5 мм;

- поперечный диапазон сканирования ~ 1,8 мм;
- частота сканирования 7–150 Гц;
- время получения двумерного изображения 200 x 200 кадров в секунду (1,5–2 секунды);
- оптическая мощность подводится к тканям через зонд с микросканером, внешний диаметр которого составляет 2,7 мм.

Показатели мощности зондирующего излучения на объекте отвечают требованиям Санитарных норм и правилам устройства и эксплуатации лазеров № 5804–91 от 31.07.1991 г. Прибор имеет сертификат электробезопасности. Размеры томографического блока составляют 15 x 40 x 40 см, вес – 10 кг.

Метод оптической когерентной томографии представляет собой оптический метод исследования и позволяет отображать структуру биологических тканей организма в поперечном срезе с высоким уровнем разрешения, обеспечивая получение прижизненной морфологической информации на микроскопическом уровне. На сегодняшний день наиболее совершенной технологией ОКТ является спектральная оптическая когерентная томография высокого разрешения.

Специфика оптического образа каждого патологического процесса в коже складывается из совокупности определяемых изменений высоты, яркости, контраста и однородности оптических слоев. Исследования здоровой кожи человека различной локализации на основе анализа ОКТ-изображений позволяют установить, что роговой слой, клеточные слои эпидермиса, зона дермо-эпидермального соединения (зона взаимного проникновения сосочков дермы и эпидермальных выростов) и верхняя часть сетчатого слоя дермы имеют свои оптические эквиваленты и делают кожу доступной для исследования методом ОКТ.

ОКТ-изображение здоровой кожи включает в себя 5 горизонтально ориентированных оптических слоев:

1-й – поверхностный, сильно рассеивающий (яркий), тонкий, однородный, одинаковой высоты на всем протяжении; соответствует поверхностной части рогового слоя с рыхлым расположением чешуек;

2-й – рассеивающий слабее (более темный), однородный, одинаковой высоты на всем протяжении; соответствует среднему и нижнему отделам рогового слоя с плотно прилегающими чешуйками;

3-й – сильно рассеивающий (яркий), однородный, одинаковой высоты на всем протяжении; соответствует надсосочковой зоне клеточных слоев эпидермиса;

4-й – умеренно рассеивающий (более темный), неоднородный с чередованием ярких и менее ярких участков, соответствует зоне взаимного проникновения эпидермальных выростов и сосочков дермы, располагающийся в нижней части ОКТ-изображения;

5-й – слабо рассеивающий (темный), неоднородный с выделением округлых и овальных областей минимального рассеяния; соответствует верхней части сетчатого слоя дермы с сосудами.

Полученное изображение представляет собой оптический образ вертикального среза кожи на глубину до 1,5 мм, имеющий ориентацию аналогичную стандартному гистологическому препарату. ОКТ-изображение характеризуется структурностью, при этом каждый компонент изображения имеет определенную интенсивность сигнала, обусловленную оптическими свойствами анатомических компонентов кожи. Визуально оптические изображения описывали по следующей схеме:

- наличие и количество слоев на изображении; слоем считали горизонтально ориентированную зону с примерно однородным (или постепенно угасающим по глубине) сигналом, имеющую четкие, контрастные границы с соседними зонами, интенсивность сигнала в которых различна;

- характеристика каждого слоя в отдельности, с оценкой уровня сигнала в слое, толщины слоя, наличия включений с их описанием;

- характеристика границ между слоями.

При описании изображений были использованы такие термины, как структурность – наличие слоев или включений (любой формы и уровня сигнала) с четкими границами; слоистость – конкретный вариант структурности, предполагающий наличие на ОКТ-изображении нескольких (чаще двух) контрастных горизонтально ориентированных слоев, которые по результатам сопоставления с морфологическим препаратом интерпретируются как различные слои тканей.

Для идентификации компонентов полученных ОКТ-изображений здоровой тонкой и толстой кожи использовали метод математического моделирования Монте-Карло.

УЗИ кожи проводилось с помощью диагностического аппарата Logiq 9 (GE HC, США) с использованием линейного датчика, работающего в диапазоне частот от 10,0 до 14,0 МГц. Оценка проводилась на участках, для которых характерны максимальные проявления АтД: локтевые и подколенные сгибы, на лице в области щек. При обследовании на место расположения датчика накладывался толстый слой геля, что позволяло не контактировать поверхностям датчика и кожи, не оказывать на нее раздражающего действия и давления. По результатам обследования определялись общая толщина кожи, толщина эпидермиса и дермы, степень дифференциации этих слоев, их экзогенность.

Инструментальное исследование увлажненности кожи в очагах поражения у детей с АтД проводили с помощью видеодермоскопа Kowa BS-888pro(SMP) «Beauty Score» с собственным с программным обеспечением (Omnivision, США), позволяющим производить прямой индивидуальный автоматизированный замер основных параметров кожи (влажность в том числе) методом фотометрии. Корнеометрические показатели сканировали с помощью специальной программы, определяющей уровень влажности кожи.

Корнеометрия относится к полуколичественным методам, результаты измерения выражаются в условных единицах. Величина ниже 30 ед. характеризует

очень сухую кожу, от 30 до 45 ед. — сухую кожу, выше 45 ед. — в разной степени увлажненную кожу [178].

Видеомикроскоп BS-888Pro(SMP) «Beauty Score» может использоваться как с компьютером, в том числе ноутбуком (через USB-порт), так и с телевизором (через видео-вход). При использовании телевизора, пользователь может производить измерения параметров кожи по процентному содержанию и уровню (низкий, средний, высокий) жирности / влажности / пигментации, использовать вес спектр сменных линз, делать стоп-кадр и т.д.

2.6 Методы лечения детей с атопическим дерматитом

В нашей работе применены следующие методы лечения.

1. Проведена сравнительная оценка эффективности комплексного лечения АТД у детей с сопутствующим дисбактериозом кишечника. У 79 детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет проведено микробиологическое исследование кала с видовой идентификацией всех выделенных культур микроорганизмов при помощи метода MALDI-ToF MS. В основной группе (44 ребенка) помимо стандартной терапии проводилась дифференцированная коррекция нарушений биоценоза кишечника пробиотиком, назначенным с учетом результатов микробиологического исследования кала, в соответствии с недостатком или избытком у пациента представителей конкретных видов микроорганизмов. Группу сравнения составили 35 детей с АТД, получавших только стандартную терапию. Эффективность данного метода лечения оценивали с помощью индекса SCORAD, опросника ДДИКЖ, контрольных исследований микрофлоры кишечника с идентификацией всех выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS.

2. С целью лечения детей с АТД тяжелой степени тяжести, осложненным вторичным инфицированием кожи, проводили исследование микробиоценоза кожи с идентификацией всех выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS. Был исследован 71 ребенок в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. В основной группе

(39 детей с АтД) применяли комбинированное лечение с добавлением антимикробных и антимикотических препаратов в зависимости от результатов идентификации выделенной микрофлоры методом MALDI-ToF MS. В группе сравнения (32 ребенка с АтД) лечение проводилось по стандартной схеме. Оценка эффективности терапии проводилась с помощью индекса SCORAD, опросника ДДИКЖ, контрольных исследований микрофлоры кожи с идентификацией всех выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS, оценки частоты и выраженности рецидивов.

3. Проведено изучение клинического эффекта комплексного применения негалогенизированного синтетического стероида последнего поколения – Комфодерм® К2 и иммуномодулятора местного действия – Такропика® с последующей проактивной терапией у детей с АтД средней и тяжелой степенью тяжести.

Пациентам (83 ребенка в возрасте от 2 до 12 лет) в условиях стационара назначался Комфодерм 1 раз в сутки в течение 7 дней утром, далее – 0,03% мазь Такропик 2 раза в день в течение двух недель. После купирования острого периода в основной группе (46 детей) продолжилась наружная проактивная терапия Такропиком два раза в неделю на участки бывших (и возникающих в период обострения) очагов поражения в течение 12 месяцев. Параллельно применялся эмомент (Сенсадерм) не менее 2 раз в день в течение 6 месяцев. В группе сравнения (37 детей) после купирования острого периода проактивная терапия не назначалась. Изучение эффективности терапии проводилось с использованием ОКТ, УЗИ кожи, корнеометрии.

В результате клинической оценки эффективности каждого методы терапии устанавливалось:

- клиническое выздоровление – полное разрешение кожного процесса;
- значительное улучшение – снижение величины индекса SCORAD не менее чем на 75% по сравнению с исходными данными;

- без изменений – снижение величины индекса SCORAD менее чем на 25% или отсутствие изменений по сравнению с исходными данными;
- ухудшение – распространение патологического процесса на коже по сравнению с исходными данными (Прошутинская Д.В. и др., 2013).

2.7 Методы статистической обработки результатов исследования

Полученные данные заносили в электронную таблицу для последующей обработки методами вариационной статистики с применением пакетов прикладных программ обработки медико-биологических данных Statistica 6 (StatSoft) [158; 207]. Полученный цифровой материал приведен в соответствие с международной системой единиц. Результаты исследования анализировались с применением современных методов параметрической и непараметрической статистики.

Анализ количественных признаков выполняли в несколько этапов. На первом этапе производили проверку сформированных выборок на нормальность распределения по изучаемым признакам с использованием критериев нормальности Колмогорова-Смирнова, а также критерия Шапиро-Уилка. За нулевую гипотезу при применении вышеуказанных критериев принималось положение о том, что изучаемое распределение не отличается от нормального. Если при проверке гипотезы достигнутый уровень значимости был меньше, чем критический уровень значимости ($p < 0,05$), то нулевая гипотеза о сходстве распределений отвергалась. Следовательно, если ($p > 0,05$), то распределение не отличалось от нормального [43].

При нормальном распределении изучаемых признаков вторым этапом вычисляли средние (M) и относительные (P) величины. Также рассчитывали стандартные ошибки (m, mP) соответствующих показателей.

При распределении, отличного от нормального, математико-статистическую обработку данных осуществляли с применением непараметрических методов, независимых от формы распределения, пригодных даже на предельно малых

выборках и малочувствительных к артефактам [44; 212]. При описании результатов использовали оценки Me, 25%-го и 75%-го квартилей [Q1 и Q3] и границ вариации (min–max).

Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений, процентных долей и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона.

При сравнении двух числовых групп применялся критерий Стьюдента. Для общей оценки наличия различий групп и подгрупп детей использовали непараметрический ранговый критерий Краскела–Уоллиса, а для попарного сравнения конкретных групп – ранговый критерий Манна–Уитни.

Для оценки тесноты связи показателей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ). При использовании коэффициента корреляции применялись следующие критерии: $|r| \leq 0,20$ – очень слабая корреляция; $0,2 < |r| < 0,5$ – слабая корреляция; $0,5 < |r| < 0,7$ средняя (умеренная) корреляция; $0,7 < |r| < 0,9$ – сильная корреляция; $0,9 < |r| \leq 1,0$ – очень сильная корреляция.

Поскольку исследования проводятся с использованием выборочных данных, проекция результатов на генеральную совокупность должна содержать элемент неточности выборочной оценки. Доверительный интервал представляет собой меру точности оцениваемого параметра. В биомедицинских исследованиях чаще всего используются 95% доверительные интервалы. Данный доверительный интервал представляет собой область, в которую попадает истинное значение доли в 95 % случаев. Другими словами, можно с 95% надежностью сказать, что истинное значение частоты встречаемости признака в генеральной совокупности будет находиться в пределах 95% доверительного интервала [47].

Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имели следующие обозначения: M – среднее, m – ошибка среднего, n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Во всех случаях критическое значение уровня значимости (α) принимали равным 0,05.

Дизайн и методы организации исследования, оценку эффективности

сравниваемых схем лечебных мероприятий проводили с учетом методов современной доказательной медицины [95]. Они входят в концепцию использования в медицинской практике научно-обоснованных факторов, полученных в ходе корректно проведенных исследований.

Для расчета показателей используется таблица сопряженности возможных клинических исходов заболеваний.

Таблица 5 - Таблица сопряженности исходов заболевания

Группы	Исследуемый эффект (исход)		
	Есть	Нет	Всего
Исследуемая (I)	A	B	A + B
Контрольная (II)	C	D	C + D

Основными критериями, вычисление которых предусматривают методы доказательной медицины, для оценки повышения вероятности развития благоприятного исхода (т.е. улучшения состояния в процессе проводимого лечения) являются следующие показатели:

1. ЧБИЛ – частота благоприятных исходов в группе лечения, рассчитывается по формуле:

$$\text{ЧБИЛ} = A / (A+B)$$

2. ЧБИК – частота благоприятных исходов в контрольной группе, рассчитывается по формуле:

$$\text{ЧБИК} = C / (C+D)$$

3. Повышение относительной пользы (ПОП) – этот параметр определяется как относительное увеличение частоты благоприятных исходов в группе лечения (ЧБИЛ) по сравнению с контрольной группой (ЧБИК). Он определяется по следующей формуле:

$$\text{ПОП} = (\text{ЧБИЛ}-\text{ЧБИК}) / \text{ЧБИК} \times 100 \text{ (в \%)}$$

4. Повышение абсолютной пользы (ПАП) – высчитывается как

абсолютная арифметическая разница в частоте благоприятных исходов между группами лечения и контроля по формуле:

$$\text{ПАП} = \text{ЧБИЛ} - \text{ЧБИК}$$

5. ЧБНЛ – среднее число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы повысить вероятность развития благоприятного исхода, определяется по формуле:

$$\text{ЧБНЛ} = 1/\text{ПАП}$$

6. Одним из показателей, характеризующих отношение вероятности возникновения события в одной группе к вероятности его возникновения в другой группе, является отношение шансов (ОШ):

$$\text{ОШ} = (A/B) / (C/D).$$

ОШ показывает, во сколько раз вероятность благоприятного исхода в основной группе выше (или ниже), чем в контрольной. Значения ОШ от 0 до 1 соответствовало снижению вероятности благоприятного исхода, более 1 – его увеличению, ОШ равное 1 означает отсутствие эффекта.

Вычисление этих показателей необходимо для вынесения верных клинических суждений о сравниваемых лечебных мероприятиях.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

3.1 Результаты клинического и лабораторного обследования детей с атопическим дерматитом

Для реализации цели и задач диссертационной работы нами проведено обследование 326 детей с диагнозом АтД, обратившихся за медицинской помощью в ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер №1 и клинической базе кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России ООО «Клиника современной косметологии «Секреты совершенства».

Оценка распределения детей по тяжести заболевания (индекс SCORAD) показала, что среди обследуемых больных у каждого второго (51,5%) имел место АтД средней степени тяжести, у значительной части больных (32,8%) – тяжелое течение заболевания и лишь у 15,6% – легкая степень тяжести (Таблица 6).

Таблица 6 - Распределение детей с АтД по тяжести заболевания (n=326)

Легкая		Средняя		Тяжелая	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
51	15,6	168	51,5	107	32,8

Сравнение средних значений индекса SCORAD показало, что при легкой степени АтД его показатель составил $11,4 \pm 2,6$ балла, при средней степени – $29,1 \pm 3,2$ балла, при тяжелой степени – $54,2 \pm 7,8$ балла.

Легкое течение заболевания было представлено ограниченными очагами поражения кожи, незначительным количеством высыпаний, характеризующихся легкой гиперемией, мелкопластинчатым шелушением с явлениями экссудации и

наличием единичных папуло-везикул, увеличением лимфоузлов. Зуд кожных покровов выражен слабо, частотой обострений не чаще 1-2 раза в год. Продолжительность ремиссии составила в среднем 6-8 месяцев.

Среднетяжелое течение АтД характеризовалось наличием на коже множественных и распространенных очагов поражения кожи в виде эритемато-сквамозных элементов, нередко с выраженной экссудацией и увеличением лимфатических узлов, либо с инфильтрацией или лихенификацией, выраженными эксфолиациями и геморрагическими корочками. Частота обострений составила 3-4 раза в год, при этом длительность ремиссий была, в среднем, около 2-3 месяцев. Зуд кожи носил умеренный характер.

Тяжелое течение АтД характеризовалось распространенностью кожного процесса с обширными очагами поражения кожи, протекающими с выраженными явлениями экссудации, глубокими трещинами, лихенификацией и инфильтрацией в очагах поражения, мокнутием с постоянным, нередко «биопсирующим» зудом и полилимфоаденопатией. Частота обострений заболевания при этом течении составляла 5 и более раз в год, с неполными ремиссиями продолжительностью не более месяца.

У обследованных наблюдались следующие клинические формы АтД. У 12 детей (3,7%) – экссудативная форма с симметричными эритематозными, папуло-везикулезными высыпаниями на коже лица и волосистой части головы, экссудацией с образованием корок. Высыпания также распространялись на кожу наружной поверхности голеней, предплечий, туловища и ягодиц.

Эритематозно-сквамозная форма АтД диагностирована у 48 детей (14,7%), она характеризовалась наличием зудящих узелков, эрозий и эксфолиаций на коже туловища, верхних и нижних конечностей, реже – на коже лица. Данная форма АтД встречалась при всех степенях тяжести примерно с одинаковой частотой. Чаще всего данная форма отмечалась среди детей со средней степенью АтД (21,4%).

Наибольший удельный вес (223 ребенка – 68,4%) составила эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, которая характеризовалась эритематозно-

сквамозными и папулезными очагами, преимущественно на сгибательной поверхности конечностей, тыльной поверхности кистей, передней и боковой поверхностях шеи. Кожа при этом сухая, лихенифицированная, с большим количеством эскориаций и мелкопластинчатых чешуек. Наибольший удельный вес эта форма имела место у детей с легким течением заболевания (82,3%).

Лихеноидная форма наблюдалась у 43 детей (13,2%) и выражалась сухостью, выраженным рисунком, отеком и инфильтрацией кожных покровов. Доля детей с лихеноидной формой была наибольшей при средне-тяжелом АтД (14,3%) (Таблица 7).

Таблица 7 - Распределение детей по степени тяжести АтД с учетом клинических форм заболевания

Клинические формы	Легкая (n=51)		Средняя (n=168)		Тяжелая (n=107)		Всего (n=326)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Экссудативная	2	3,9	6	3,6	4	3,7	12	3,7
Эритематозно-сквамозная	3	5,9	36	21,4	9	8,4	48	14,7
Эритематозно-сквамозная с лихенификацией	42	82,3	102	60,7	79	73,8	223	68,4
Лихеноидная	4	7,8	24	14,3	15	14,0	43	13,2

Анализ распространенности кожного процесса выявил следующее. Ограниченный процесс АтД (поражение менее 5% площади кожи) отмечался у 35 детей (10,7%), при этом были поражены области локтевых или подколенных сгибов, или лучезапястных суставов, или области тыла кистей. Распространенный процесс АтД (поражение более 5% площади кожи) отмечался у 227 детей (69,6%). При диффузном АтД, который встречался у 64 детей (19,6%), отмечалось

поражение почти всей поверхности кожи (за исключением ладоней и носогубного треугольника),

Был проанализирован наследственный анамнез, данные о сопутствующей патологии родителей. Установлено, что у большинства детей с АтД родители находились в оптимальном репродуктивном возрасте (20-25 лет), при этом более половины обследованных родились от первой беременности. Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям наблюдалась у 295 (89,3%) детей с АтД, из них аллергия у матери встречалась в 134 случаях (45,5%), аллергия у отца – в 104 случаях (35,3%), аллергия у обоих родителей – в 57 случаях (19,3%). В тоже время среди условно-здоровых детей наследственную отягощенность отмечали в 25,7% случаев (28 детей).

Установлено, что матери детей с АтД, имеющие наследственную отягощенность, в 17,9% случаев указывали на пищевую аллергию, в 32,5% случаев – на аллергический дерматит, в 24,1% – на поллиноз, в 9,4% случаев – на бронхиальную астму. Среди отцов с отягощенностью по аллергическим заболеваниям пищевая аллергия составила 39,4%, аллергический дерматит – 27,7%, поллиноз – 23,6%, бронхиальная астма – 12,8%.

В большинстве случаев дерматозу у детей с АтД предшествовал неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез. Отклонения в состоянии здоровья во время беременности имели около 2/3 матерей детей с АтД (63,5% против 32,1% у детей контрольной группы; $p < 0,05$).

У 23,3% детей с АтД отмечались роды путем кесарева сечения, у условно-здоровых детей это показатель составил 11,0% ($p < 0,05$). Среди детей с АтД только каждый второй ребенок находился на грудном вскармливании (49,4%), среди детей контрольной группы показатель составил 86,7% ($p < 0,01$). Раннее искусственное вскармливание среди детей с АтД отмечалось в 33,1% случаев, а среди условно-здоровых детей – в 16,5% случаев ($p < 0,05$) (Таблица 8).

Таблица 8 - Частота некоторых факторов анамнеза у детей с АтД

Показатели	Дети с АтД (n=326)		Контрольная группа (n=109)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Угроза прерывания во время беременности	58	17,8	16	14,7	p>0,05
Отклонения в состоянии здоровья во время беременности	207	63,5	35	32,1	p<0,05
Слабая родовая деятельность	55	16,9	19	17,4	p>0,05
Длительный безводный период	13	4,0	4	3,7	p>0,05
Преждевременные роды	19	5,8	6	5,5	p>0,05
Роды путем кесарева сечения	76	23,3	12	11,0	p<0,05
Грудное вскармливание	161	49,4	94	86,7	p<0,01
Переведены на раннее искусственное вскармливание	108	33,1	18	16,5	p<0,05
Раннее введение прикорма	56	17,0	13	11,9	p>0,05

Дебют атопического дерматита в чаще всего регистрировался на первом году жизни (66,8%), при этом фактически у каждого второго из них – в первые три месяца, а клиническими признаками являлись шелушение щек и гиперемия.

Среди экзогенных факторов, вызвавших манифестацию клинических проявлений АтД, на первом месте находятся продукты питания (54,3%), на втором – лекарственные препараты (22,1%), из них указывались антибиотики, жаропонижающие, витамины. Причинами обострения АтД так же чаще всего

назывались погрешности в питании (37,9%).

Анализ частоты выявления сопутствующих заболеваний показал, что среди детей с АтД заболевания ЖКТ, аллергические заболевания, заболевания органов дыхания встречались достоверно чаще, чем среди условно-здоровых детей (Таблица 9).

Таблица 9 - Частота сопутствующих заболеваний у детей

Сопутствующие заболевания	Дети с АтД (n=326)		Контрольная группа (n=109)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Заболевания ЖКТ	235	72,1	27	24,8	p<0,05
Аллергические заболевания иной локализации	179	54,9	19	17,8	p<0,05
Паразитозы	87	26,7	17	15,6	p<0,05
Заболевания органов дыхания	81	24,8	15	13,8	p<0,05
Заболевания сердечно- сосудистой системы	37	11,3	16	14,7	p>0,05

Среди детей с АтД чаще всего выявляются заболевания ЖКТ (72,1%), на втором месте по частоте встречаемости – аллергические заболевания (54,9%), на третьем – паразитозы (26,7%).

В структуре паразитарных инвазий чаще всего определялся энтеробиоз (55,6%), реже лямблиоз – (16,8%), аскаридоз (8,1%). Известно, что паразитарные инвазии способствуют обострению и усугублению тяжести течения аллергических заболеваний, в связи с этим нами проводилась противопаразитарная терапия соответствующими препаратами.

В группе детей с АтД выявлено значимое увеличение среднего значения

уровня палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов, что указывает на наличие аллергического процесса. Также у детей с АтД уровень общего IgE в сыворотке крови в 8,2 раза значимо превышал данный показатель у детей контрольной группы (Таблица 10).

Таблица 10 - Лабораторные показатели крови у детей (Me [Q1; Q3])

Лабораторные показатели	Дети с АтД (n=326)	Контрольная группа (n=109)	p
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,2 [3,9; 5,3]	4,1 [3,9; 4,4]	p>0,05
Гемоглобин, г/л	127 [122; 131]	121 [107; 129]	p>0,05
Лейкоциты, $10^9/л$	9,5 [6,0; 13,9]	7,3 [6,5; 8,4]	p>0,05
Лейкоцитарная формула, %:			
п/я нейтрофилы	4,7 [2,9; 5,3]	2,1 [1,7; 3,1]	p<0,05
с/я нейтрофилы	42,2 [40,6; 45,2]	49,5 [46,3; 56,1]	p>0,05
лимфоциты	37,6 [33,7; 41,4]	36,4 [37,9; 45,8]	p>0,05
моноциты	8,5 [5,9; 10,4]	8,4 [6,9; 9,4]	p>0,05
эозинофилы	6,3 [5,6; 9,4]	2,7 [1,9; 4,4]	p<0,05
СОЭ, мм/ч	8,2 [6,7; 11,1]	5,5 [4,3; 6,9]	p>0,05
Общий IgE, МЕ/мл	464,1 [381; 548,0]	56,6 [43,9; 61,2]	p<0,05

В ходе исследования нами была проведена оценка спектра и выраженности симптомов поражения кишечника у детей с АтД, к которым относятся метеоризм, запор, диарея, неустойчивый стул, боли в животе, связанные с дефекацией [26]. Такие жалобы были отмечены у 95% больных АтД и у 44,5% условно-здоровых детей (p<0,05), в большинстве случаев перечисленные симптомы сочетались (Таблица 11).

Таблица 11 - Частота симптомов патологии кишечника у детей

Сопутствующие заболевания	Дети с АтД (n=326)		Контрольная группа (n=109)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Метеоризм	310	95,1	49	44,5	p<0,05
Боли в животе, связанные с дефекацией	283	86,5	24	22,0	p<0,05
Неустойчивый стул	206	63,1	13	11,9	p<0,05
Диарея	157	48,2	8	7,3	p<0,05
Запоры	114	35,0	5	4,9	p<0,05

При наличии симптомов (абдоминальные боли, кишечные колики, диспептических явлений – рвоты, жидкого стула с прозрачной слизью и кровью, копрологических – в кале жидкой слизи и эритроцитов) детей направляли на обследование к гастроэнтерологу для исключения органической патологии ЖКТ. В каждом 10-м случае (10,2%) после обследования выявлялась гастроинтестинальная форма аллергии (аллергический эзофагит, аллергический гастрит, аллергическая энтеропатия, аллергический гастроэнтероколит).

В случае отсутствия органической патологии указанные симптомы были квалифицированы в соответствии с Римскими критериями функциональных расстройств ЖКТ IV (2016) [26]. Общая частота функциональных расстройств кишечника, по нашим данным, составила 56,7%, чаще диагностировали функциональную абдоминальную боль и функциональный запор (Рисунок 2).

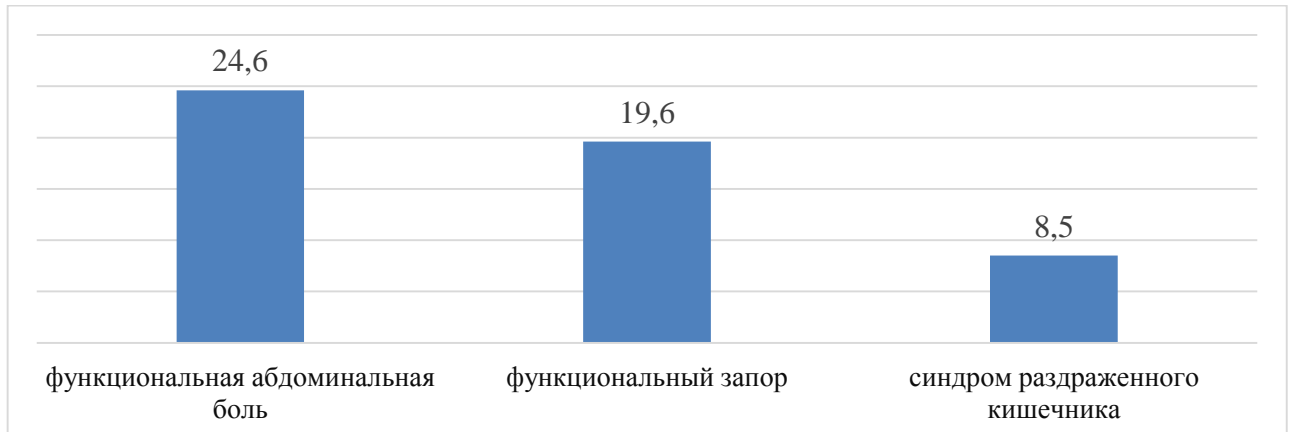


Рисунок 2 - Частота функциональных расстройств кишечника у детей с АтД (%).

Копрологическим признаком воспалительного процесса, в том числе и аллергического, в нижних отделах толстой кишки является колидистальный синдром (эритроциты, лейкоциты, слизь, йодофильная флора). Среди детей с АтД колидистальный синдром выявлен у 39,6%, среди условно-здоровых детей – в 6,8%.

Для расчета вероятности возникновения колидистального синдрома применен расчет ОШ, который показал, что у детей с АтД вероятность возникновения колидистального синдрома выше в 9,3 раза к вероятности его возникновения в группе условно-здоровых детей (Таблица 12).

Таблица 12 - Взаимосвязь между АтД и колидистальным синдромом

Клинические проявления	Дети с колидистальным синдромом	Нет колидистального синдрома	ОШ
Дети с АтД (n=96)	38	58	6,6
Условно-здоровые дети (n=44)	3	41	

К маркерам пищевой аллергии, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью в настоящее время относят EDN – протеин эозинофилов, который

высвобождается из гранул в ответ на стимуляцию аллергеном. Повышение концентрации EDN в копрофильtrate отражает участие ЖКТ в аллергическом процессе.

Для выявления частоты гастроинтестинальной формы аллергии у детей с АтД было проведено определение уровня EDN в кале у 96 детей с АтД и у 44 детей из контрольной группы, не имеющих аллергологического анамнеза и клинических проявлений аллергических заболеваний.

Согласно полученным данным, в группе контроля средний уровень EDN составил 91,8 нг/мл [95% ДИ 75,8-107,8]. Средняя концентрации EDN в копрофильtrate детей с АтД составила 142,3 нг/мл [95% ДИ 118,3-184,8]. Повышение уровня EDN выше верхнего порога доверительного интервала мы расценивали как свидетельство гастроинтестинальной формы аллергии.

Нами было выявлено, что среди детей с АтД, имеющих высокий уровень EDN достоверно чаще встречался отягощенный семейный аллергоанамнез (41 ребенок, 78,8%), среди детей с нормальным уровнем EDN в кале данный фактор риска выявлен у 19 детей (43,2%) ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным частота гастроинтестинальной формы аллергии выявлена у 54,2% (52 ребенка), среди детей без каких-либо проявлений аллергии уровень EDN оказался повышенным только у 2 из 44 (4,6%).

Так же мы проанализировали частоту выявления признаков аллергического процесса с помощью традиционным маркерам к которым относят IgE и эозинофилы крови. По нашим данным повышение IgE в крови и эозинофилия были отмечены только у четверти детей (Таблица 13).

Таблица 13 - Частота повышения уровня IgE и эозинофилии крови у детей с АтД

Критерии	Дети с АтД, абс. (%)	Условно-здоровые дети, абс. (%)
Повышение общего IgE в крови	14 (26,9%)	3 (6,8%)
Эозинофилия в крови	11 (21,1%)	3 (6,8)

Тест на уровень общего IgE в крови оказался высокоспецифичным маркером аллергической природы АтД, однако, из полученных результатов следует, что он положителен только у 26,3% детей с повышенным уровнем EDN. Это, на наш взгляд, подтверждает представления о том, что среди патогенетических механизмов гастроинтестинальной аллергии преобладают не IgE зависимые. Указанный факт доказывает актуальность поиска более чувствительных маркеров аллергии, одним из «кандидатов» на эту роль представляется EDN.

Таким образом, показана высокая дифференциально диагностическая ценность теста на EDN в кале у детей при АтД. Выявлена статистическая связь между высоким уровнем EDN и другими маркерами аллергии. По нашим данным тест на общий IgE крови при высокой специфичности в диагностике обладает чувствительностью 26,3%, что указывает на то, что среди патогенетических механизмов гастроинтестинальной аллергии преобладают не IgE зависимые. В целом полученные результаты обосновывают целесообразность использования теста на EDN в кале, как неинвазивного метода диагностики гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей.

3.2 Особенности микробной обсемененности кожи и кишечника

В соответствии с задачами исследования по изучению видовой характеристики микробиоценоза кожи и кишечника у детей с АтД биоматериал от пациентов подвергли более углубленному микробиологическому исследованию кожи и кишечника с идентификацией всех выросших микроорганизмов методом MALDI-ToF MS.

Преобладающей группой микроорганизмов кожи у детей обеих групп были стафилококки – представители нормальной микрофлоры человека, на втором месте по частоте встречаемости были выделены различные представители рода *Acinetobacter* – облигатные обитатели кожи и слизистых оболочек, на третьем месте по частоте встречаемости у детей с АтД были *Streptococcus salivarius*, среди

детей контрольной группы – *Corynebacterium coylae*. Остальные представители нормобиоты обнаруживались в единичных случаях.

Необходимо отметить, что среди детей с АтД *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* и *Streptococcus salivarius* встречались достоверно реже, чем среди условно-здоровых детей (Таблица 14).

Таблица 14 - Состав облигатной микрофлоры кожи у детей

Микроорганизмы	Дети с АтД (n=326)		Контрольная группа (n=109)		p
	абс.	%	абс.	%	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	141	43,3	87	79,8	p<0,05
<i>Staphylococcus hominis</i>	65	20,0	68	62,4	p<0,01
<i>Acinetobacter pittii</i>	38	11,7	11	10,1	p>0,05
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	38	11,7	10	9,2	p>0,05
<i>Streptococcus salivarius</i>	27	8,3	3	2,8	p<0,05
<i>Acinetobacter ursungii</i>	16	4,9	5	4,6	p>0,05
<i>Acinetobacter shindleri</i>	12	3,7	6	5,5	p>0,05
<i>Moraxella osloensis</i>	11	3,3	4	3,7	p>0,05
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	9	2,8	4	3,7	p>0,05
<i>Corynebacterium coylae</i>	8	2,5	6	5,5	p>0,05
<i>Streptococcus mitis</i>	8	2,5	5	4,6	p>0,05
<i>Bacillus subtilis</i>	7	2,1	5	4,6	p>0,05
<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	6	1,7	1	0,9	p>0,05

Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы присутствовали на кожном покрове 58,8% больных АтД, причем отмечено значительное разнообразие видов. У 49 детей (15,0%) были выявлены *S. aureus*.

Кроме этого были выделены микроорганизмы, не характерные для анализируемого экотопа. Особенно важно обратить внимание на широкое

распространение энтеробактерий, выделенных с поверхности кожи. Данные микроорганизмы наряду с золотистым стафилококком могут принимать непосредственное участие в патологических процессах при АтД. Среди детей контрольной группы условно-патогенные бактерии встречались в единичных случаях (Таблица 15).

Таблица 15 - Выявление условно-патогенных бактерий на коже у детей

Микроорганизмы	Дети с АтД (n=326)		Контрольная группа (n=109)		p
	абс.	%	абс.	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	49	15,0	2	1,8	p<0,01
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	38	11,7	1	0,9	p<0,01
<i>Enterococcus faecalis</i>	38	11,7	1	0,9	p<0,01
<i>Candida guilliermondii</i>	32	9,8	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	32	9,8	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	22	6,7	-	-	-

Нами проведено исследование видового состава кишечного микробиома. Видовой состав бифидобактерий был установлен не во всех случаях, так как при титре менее 10^5 и культивировании в жидких питательных средах не удалось получить достаточное количество биомассы для идентификации методом MALDI-ToF MS. В тех случаях, где он определялся, у детей с АтД на первом месте по частоте находился *Bifidobacterium longum*, на втором – *Bifidobacterium animalis*. Среди детей контрольной группы данные микроорганизмы встречались в 100% случаев.

Видовой состав лактобактерий был более разнообразным: у детей с АтД чаще всего обнаруживался *Lactobacillus paracasei*, на втором – *Lactobacillus rhamnosus*, на третьем – *Lactobacillus paralimentabilis*, все остальные лактобактерии

встречались с меньшей частотой.

Необходимо отметить, что состав облигатной микрофлоры значительно отличался у детей с АтД по сравнению с условно-здоровыми детьми (Таблица 16).

Таблица 16 - Видовой состав бифидо- и лактобактерий в кале у детей

Микроорганизмы	Дети с АтД (n=326)		Контрольная группа (n=109)		p
	абс.	%	абс.	%	
<i>Bifidobacterium longum</i>	185	56,7	109	100,0	p<0,05
<i>Bifidobacterium animalis</i>	60	18,4	109	100,0	p<0,01
<i>Bifidobacterium</i> spp. (титр<5)	82	25,1	18	16,5	p>0,05
<i>Lactobacillus paracasei</i>	98	30,1	37	33,9	p>0,05
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	61	18,7	45	41,3	p<0,05
<i>Lactobacillus paralimentabilis</i>	49	15,0	44	40,4	p<0,01
<i>Lactobacillus brevis</i>	38	11,7	43	39,4	p<0,01
<i>Lactobacillus plantarum</i>	33	10,1	35	32,1	p<0,01
<i>Lactobacillus reuteri</i>	32	9,8	50	45,9	p<0,01
<i>Lactobacillus salivarius</i>	32	9,8	36	33,0	p<0,05
<i>Lactobacillus</i> spp. (титр <5)	103	31,6	2	0,9	p<0,01

При анализе тяжести АтД у детей в зависимости от количества бифидо- и лактобактерий в кале установлена обратная корреляционная связь средней силы ($K_{\text{корр}}=-0,52$), то есть чем ниже титры облигатной микрофлоры, тем выраженнее клинические проявления кожного заболевания (Таблица 17).

Таблица 17 - Тяжесть АтД по индексу SCORAD у детей в зависимости от количества бифидо- и лактобактерий в кале (n=326)

Титр бифидобактерий	SCORAD (Me [Q1; Q3])	Титр лактобактерий	SCORAD (Me [Q1; Q3])
<5	51,8 [47,4;56,9]	<5	47,7 [40,2;53,1]
5	48,9 [45,5;52,1]	5	41,8 [35,4;45,9]
6	45,4 [40,3;49,6]	6	28,2 [23,9;32,8]
7	37,2 [33,1;40,9]	7	19,6 [15,6;24,3]
8	20,1 [15,7;24,2]	8	10,1 [6,0;15,2]
9	16,3 [11,4;19,5]	9	5,1 [3,7;8,1]

Уменьшение уровня *Lactobacillus* spp. в кишечнике у больных АтД снижает противоаллергическое действие микрофлоры. *Lactobacillus* spp. стимулируют образование IgA, который, особенно в раннем детском возрасте, нейтрализует пищевые аллергены и уменьшает их всасывание в кишечнике [6].

Кроме прямого влияния *Lactobacillus* spp. на сенсibilизацию при АтД, в настоящее время доказано опосредованное воздействие дисбиоза кишечника на состав микрофлоры кожи при АтД: снижение содержания лактобактерий в кишечнике приводит к повышению уровня *Staphylococcus epidermidis* на коже, которые являются дополнительным источником аллергизации организма [41].

Нами был изучен видовой состав условно-патогенных микроорганизмов в кишечнике у детей с АтД (Таблица 18).

Таблица 18 - Частота выявления условно-патогенных бактерий в фекалиях у детей (%)

Микроорганизмы	Дети с АтД (n=326)		Контрольная группа (n=109)		p
	абс.	%	абс.	%	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	87	26,7	10	9,2	p<0,05
<i>Enterobacter cloacae</i>	54	16,6	6	5,5	p<0,05
<i>Citrobacter freundii</i>	50	15,3	5	4,6	p<0,05
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	38	11,7	3	2,7	p<0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	8,3	4	3,7	p>0,05
<i>Staphylococcus aureus</i>	23	7,1	1	0,9	p<0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	6,7	2	1,8	p<0,05
<i>Aeromonas caviae</i>	14	4,3	2	1,8	p>0,05
<i>Citrobacter gillenii</i>	14	4,3	1	0,9	p<0,05
<i>Citrobacter braakii</i>	13	4,0	1	0,9	p<0,05
<i>Enterobacter ludwigii</i>	11	3,4	2	1,8	p>0,05
<i>Delftia acidovorax</i>	11	3,4	-	-	-
<i>Comamonas aquatica</i>	10	3,1	1	0,9	p<0,05
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10	3,1	-	-	-
<i>Pseudomonas mendocina</i>	9	2,8	1	0,9	p<0,05
<i>Morganella morganii</i>	7	2,1	2	1,8	p>0,05
<i>Citrobacter koseri</i>	6	1,8	-	-	-
<i>Lelliottia amnigena</i>	6	1,8	3	2,7	p>0,05

Среди условно-патогенных бактерий в фекалиях у детей с АтД однозначным лидером была *K. oxytoca*, на втором месте – *E. cloacae*, на третьем месте – *C. freundii*. С меньшей частотой встречались *R. ornithinolytica*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. В контрольной группе условно-патогенные микроорганизмы встречались в единичных случаях.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании выявлено низкое

распространение *S.aureus* в фекалиях у обследованных пациентов с АтД (у 23 пациентов, 7,1%). С одной стороны, это может быть обусловлено сменой преобладающей микрофлоры и ее динамичности у популяции в целом и у детей с АтД в частности. С другой следует учитывать, что *S.aureus* не является доминантным микроорганизмом в кишечной микрофлоре и с широким распространением условно-патогенных энтеробактерий закономерно стал вытесняться ими из микроэкологической ниши. Приведенные факты можно объяснить гипотезами, описанными в теории саморегуляции паразитарных систем, в которой имеются данные о гетерогенности популяций «микроорганизма-паразита» и «макроорганизма-хозяина» [29].

Смена лидирующего микроорганизма в конкретном биотопе обусловлена изменениями в популяции хозяина, которые, в свою очередь, приводят к появлению новых лидеров среди микроорганизмов, населяющих данный экотоп. При этом в развитии АтД сохраняется активное участие условно-патогенных микроорганизмов, которые выполняют роль триггеров и факторов, поддерживающих патологический процесс, а изучение состава изменяющихся микробиомов позволяет глубже понять основы патологических процессов.

Такие результаты могут быть обусловлены не только антагонистическим влиянием условно-патогенных микроорганизмов, особенно энтеробактерий, но и их неблагоприятным воздействием на состояние эпителия кишечника. Следствием становится нарушение рецепторного аппарата для нормальной микрофлоры, нарушение колонизационной резистентности, увеличение образования гистамина, это приводит к формированию порочного круга, который значительно влияет на течение АтД у детей [105; 161].

Полученные данные свидетельствуют о том, что микрофлора основных биотопов и облигатная, и условно-патогенная играет многогранную роль при АтД у детей. Результаты детального изучения роли отдельных представителей биоценоза кишечника и кожи у детей с АтД позволяют предположить их влияние на течение заболевания.

3.3 Видовой состав облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника в диаде «мать+ребенок с атопическим дерматитом»

Мы сопоставили видовой состав бифидо- и лактобактерий в кале у 20 пар «мать+ребенок с АД». Дети на момент исследования не находились на грудном вскармливании, исследована сформированная микрофлора. Из анамнеза было установлено, что 13 детей (65%) были на грудном вскармливании в течение от 3 месяцев до 1 года, 7 детей (35%) – на искусственном вскармливании с рождения.

Наряду с тем, что по большинству бактерий (90%) мы можем говорить, что они обнаружались и у матери, и у ребенка, то есть установлено совпадение по основному спектру бифидо- и лактобактерий, в тоже время были такие бифидо- и лактобактерии, которые встречались только у матери, также которые встречались только у детей (Рисунок 3).

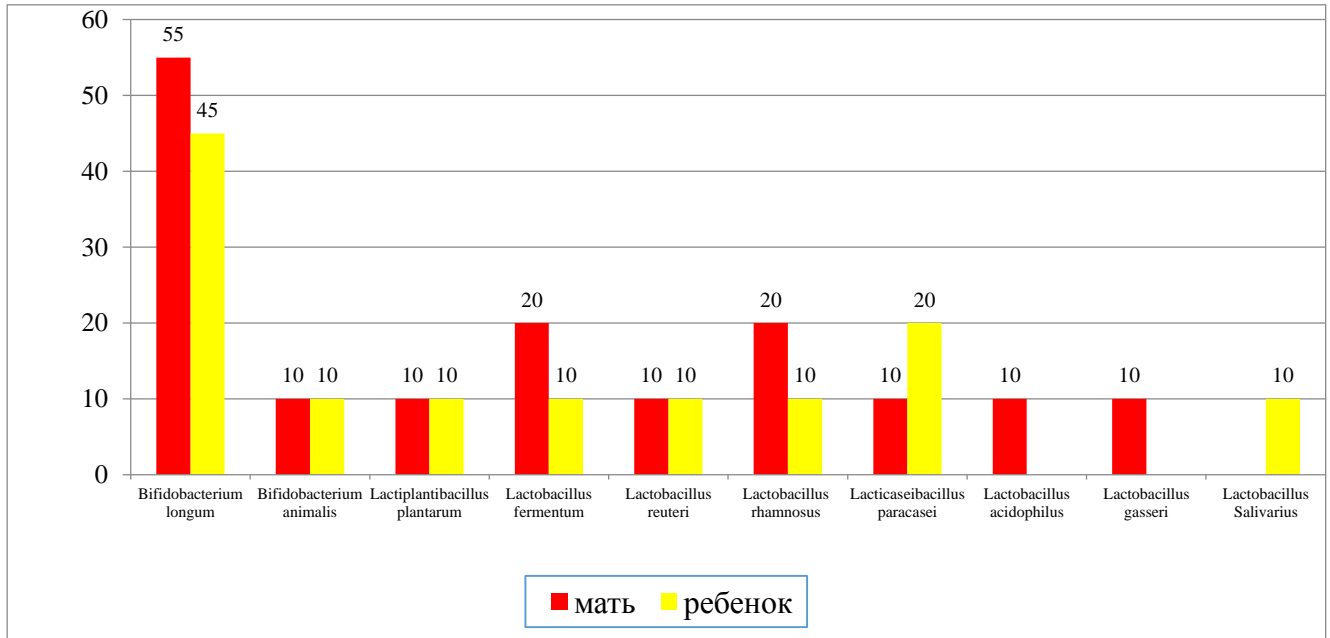


Рисунок 3 - Сравнение содержания видового состава бифидо- и лактобактерий в кале по данным MALDI-ToF MS у матери и ребенка с АД (частота обнаружения в %).

Согласно полученным данным, матери могут программировать позитивную микрофлору, также они могут и передавать условно-патогенную микрофлору.

Частота выявления условно-патогенной флоры в фекалиях по данным, полученным при идентификации микроорганизмов методом MALDI-ToF MS, и у матерей, и у детей следующая: на первом месте находится *K. oxytoca*, на втором месте – *E. cloacae*, на третьем – *C. freundii*. С меньшей частотой встречались *R. ornithinolytica* - 11,7% случаев, *K. pneumoniae* – 8,3%, *P. aeruginosa* – 6,6%, остальные встречались в единичных случаях (Рисунок 4).

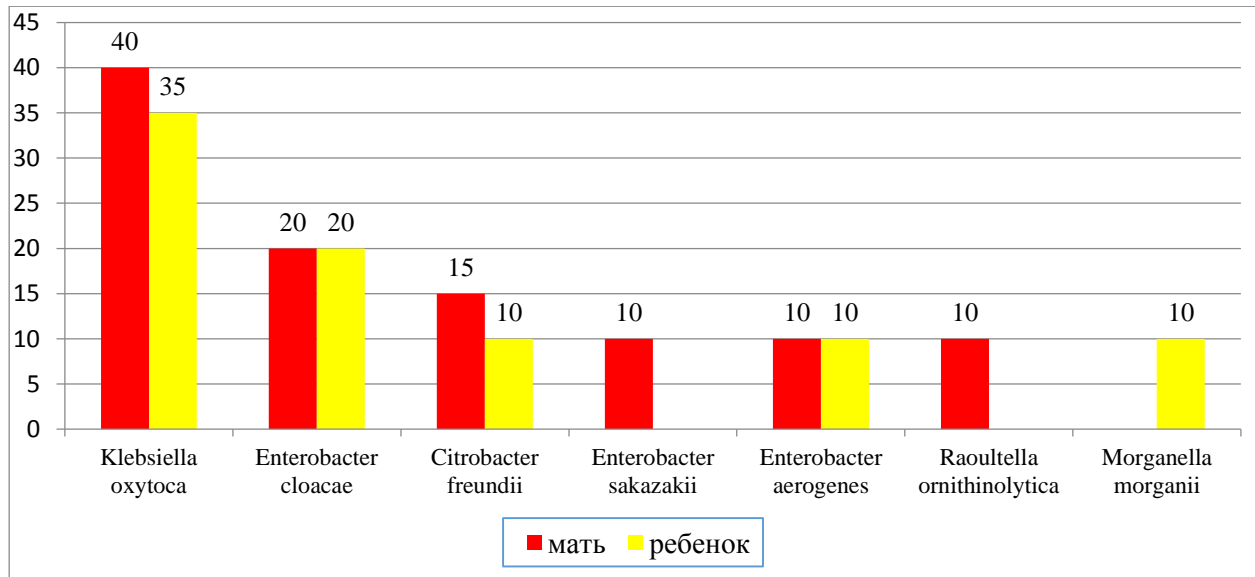


Рисунок 4 - Частота выявления УПФ в фекалиях по данным MALDI-ToF MS в диаде «мать+ребенок с АтД» (%).

Итак, в парах «мать+ребенок с АтД» в 90% случаев совпадают штаммы облигатной микрофлоры, в 30% – условно-патогенной микрофлоры, что может обуславливать семейную предрасположенность к АтД (Таблица 19).

Таблица 19 - Совпадение представителей микрофлоры кишечника в диаде «мать+ребенок с АтД» (n=20)

Микроорганизмы	Количество совпадений	% совпадений
<i>Bifidobacterium longum</i>	6	30,0
<i>Lactobacillus paracasei</i>	2	10,0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7	35,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	20,0

По нашим данным у всех детей и матерей имеет место дисбиоз кишечника, но при этом можно сказать, что чем выраженнее дисбиоз, тем выше степень тяжести АтД по SCORAD (Таблица 20).

Таблица 20 - Значение индекса SCORAD у детей с АтД при различной степени тяжести дисбиоза у матери и ребенка (Me [Q1; Q3])

Степень дисбиоза	Мать (%)	Ребенок (%)	SCORAD, (баллы)
1 степень	62,8	8,2	10,1 [7,0; 12,6]
2 степень	25,8	49,7	29,2 [21,5;36,8]
3 степень	11,4	42,1	48,6 [39,9;57,8]

В большинстве случаев в парах «мать+ребенок с АтД» был отягощен аллергологический анамнез, при этом нужно отметить, что у одной трети матерей имелся АтД.

Таким образом, мы полагаем, что микрофлора кишечника, и облигатная, и условно-патогенная, при АтД играет многогранную роль. Во-первых, как мы показали – это фактор семейной предрасположенности, то есть фактор, программирующий развитие АтД, так как особенности состава облигатной и условно-патогенной микрофлоры в парах «мать+ребенок с АтД» сходны. Во-вторых, среди обследованных нами детей ни у одного ребенка не было нормальной микрофлоры кишечника. Изменения в составе микрофлоры, видимо, предшествует манифестации симптомов АтД, то есть участвует в формировании самого заболевания.

В-третьих, очевидно, что на поврежденный в результате аллергического процесса кожный покров условно-патогенные микроорганизмы оказывают отягощающее влияние. То есть одной из задач в ведении детей с АтД является

выявление и устранение нарушений микробиоценозаи кожи и других биотопов на современном методологическом уровне, который, в частности, и был нами использован.

ГЛАВА 4 НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Изучение особенностей патогенеза АтД на основании оценки цитокинового профиля и выявление маркеров тяжести течения АтД является крайне актуальным направлением для определения не только прогноза заболевания, но и терапевтических мишеней в будущем.

Для углубленного клинико-иммунологического сопоставления клинической значимости показателей была проведена оценка уровня TLR-2 и TSLP в сыворотке крови у детей и проанализирована связь этих показателей с тяжестью клинических проявлений АтД и степенью микробной контаминации кишечника.

В исследование были включены 192 ребенка с АтД в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от тяжести течения АтД по индексу SCORAD: 61 ребенок (31,8%) имели легкие клинические проявления (SCORAD – 12 [7; 15] баллов); 69 детей (35,9%) – среднетяжелые (SCORAD – 32 [26; 36] баллов), 62 (32,3%) – тяжелые (SCORAD – 51 [43; 60] баллов). Контрольную группу составили 67 условно-здоровых детей.

Среди обследованных детей преобладали девочки (99 детей, 51,6% в основной группе; 37 детей, 55,2% – в контрольной группе). При анализе возрастной структуры основной группы установлено, что дети в возрасте от 3 мес до 3 лет (первая возрастная группа) составили 61 ребенок (31,8%), в возрасте от 3 до 6 лет (вторая возрастная группа) – 67 детей (34,9%), в возрасте от 6 до 12 лет – 64 ребенка (33,3%). В контрольной группе распределение детей по возрасту составило: 21 ребенок (31,3%) – в первой возрастной группе, 24 детей (35,8%) – во второй возрастной группе, 22 (32,8%) – в третьей возрастной группе. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу ($\chi^2=0,324$, $p>0,56$) и выделенным возрастным группам ($\chi^2=0,364$, $p>0,54$).

На момент начала исследования все пациенты с АтД находились в фазе

обострения кожного процесса с активными проявлениями в виде гиперемии, отечности, наличием воспалительных папул и эскориаций. Основными жалобами пациентов были зуд и жжение кожи, нарушение сна, выраженные в различной степени.

У обследованных детей наблюдались следующие клинические формы АтД: у 39 детей (20,3%) - экссудативная форма с симметричными эритематозными, папуло-везикулезными высыпаниями на коже лица и волосистой части головы, экссудацией с образованием корок. Высыпания также распространялись на кожу наружной поверхности голеней, запястья, предплечий, локтевых и подколенных сгибов, туловища и ягодиц. Эритематозно-сквамозная форма АтД диагностирована у 48 детей (25,0%), она характеризовалась наличием зудящих узелков, эрозий и эскориаций на коже туловища, верхних и нижних конечностей, реже – на коже лица, в области высыпаний отмечалась незначительная эритема и инфильтрация. Наибольший удельный вес (73 ребенка – 38,0%) составила эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, которая характеризовалась эритематозно-сквамозными очагами остро- и подостровоспалительного характера с наличием мелких шаровидных папул, преимущественно на сгибательной поверхности конечностей, тыльной поверхности кистей, передней и боковой поверхностях шеи. Кожа при этом сухая, лихенифицированная, с большим количеством эскориаций и мелкопластинчатых чешуек. Лихеноидная форма наблюдалась у 31 ребенка (16,1%) и проявлялась выраженной лихенификацией, небольшим числом круглых лихеноидных папул, сухостью, выраженным рисунком, отечностью и инфильтрацией кожных покровов.

В результате проведенного исследования было выявлено, что индивидуальные значения уровня показателей TLR-2 и TSLP распределяются в широком диапазоне минимальных и максимальных значений (границы вариаций), что более выражено в группе детей с АтД (Таблица 21).

Таблица 21 - Особенности содержания TLR-2 и TSLP в сыворотке крови у детей

Показатели	Дети с АтД (n=192)		Контрольная группа (n=67)		p
	Min–Max	Me [Q1; Q3]	Min–Max	Me [Q1; Q3]	
TLR-2, нг/мл	0,13 – 17,16	2,88 [1,60; 4,91]	0,06 – 1,25	0,61 [0,22; 0,74]	p<0,0001
TSLP, пг/мл	0,63 – 55,45	6,01 [1,11; 9,5]	0,02 – 2,34	0,50 [0,22; 0,70]	p<0,0001

Медианные значения концентрации TLR-2 и TSLP в сыворотке крови детей с АтД были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Можно предположить, что высокий уровень показателей TLR-2 и TSLP у детей с АтД объясняется их участием в поддержании аллергического воспалительного процесса.

Оценка степени корреляционной связи между уровнями TLR-2 и TSLP в группе детей с АтД показала статистически значимую, но слабую связь ($\rho=0,38$, $p=0,002$). В контрольной группе такая связь фактически отсутствовала ($\rho=0,007$, $p=0,98$).

Нами проведена оценка медианных значений TLR-2 и TSLP в сыворотке крови в зависимости от клинической формы АтД (Таблица 22).

Таблица 22 - Уровни TLR-2 и TSLP в сыворотке крови у детей с различными клиническими формами атопического дерматита (Me [Q1; Q3])

Клинические формы	TLR-2, нг/мл	TSLP, пг/мл
Экссудативная (n=39)	2,93 [2,61; 4,84]	7,64 [5,93; 10,42]
Эритематозно-сквамозная (n=48)	1,73 [0,74; 3,43]	4,09 [2,33; 6,98]
Эритематозно-сквамозная с лихенификацией (n=73)	5,10 [3,55; 10,62]	11,73 [5,81; 22,70]
Лихеноидная (n=31)	3,88 [0,74; 5,06]	4,02 [2,91; 9,50]

Различия уровня TLR-2 у детей с экссудативной, эритематозно-сквамозной и лихеноидной формами оказались незначимыми ($p=0,12 \div 0,78$). Значимо ($p=0,04 \div 0,009$) более высокий уровень TLR-2 имел место при эритематозно-сквамозной с лихенификацией форме АтД.

Уровень TSLP при эритематозно-сквамозной форме АтД оказался значимо выше такового при экссудативной форме ($p=0,006$). Между эритематозно-сквамозной и лихеноидной формами значимых различий не было ($p=0,71$), причем в каждой из них уровень TSLP оказался значимо ниже, чем при эритематозно-сквамозной с лихенификацией форме ($p < 0,0001$ и $p=0,02$ соответственно), где уровень содержания TSLP был наиболее высок. Таким образом, наиболее высокий средний уровень исследуемых показателей выявлен в группе детей с эритематозно-сквамозной с лихенификацией формой АтД, что может быть связано с более выраженным воспалительным процессом на коже при данной форме АтД.

По результатам микробиологического исследования кала с идентификацией микроорганизмов с помощью метода MALDI-ToF масс-спектрометрии у всех детей с АтД были выявлены нарушения микробиоценоза кишечника.

Снижение уровня бифидо- и лактобактерий, а также увеличение условно-патогенной флоры в кишечнике больных АтД в период обострения вызывает, вероятно, повреждение целостности стенки кишечника, что стимулирует активацию всех звеньев иммунитета, включая аллергические реакции. Это подтверждается результатами нашего исследования, которое выявило, что, чем выше степень дисбиоза кишечника у детей с АтД, тем выше медианное значение TLR-2 и TSLP в сыворотке крови (Таблица 23).

Таблица 23 - Уровни TLR-2 и TSLP в сыворотке крови у детей при разной степени дисбиоза кишечника (Me [Q1; Q3])

Показатель	Основная группа			Контрольная группа (n=67)
	I степень (n=82)	II степень (n=68)	III степень (n=42)	
TLR-2, нг/мл	1,25 [0,46; 2,15]	4,01 [3,17; 5,17]	6,27 [4,14; 8,02]	0,61 [0,22; 0,74]
TSLP, пг/мл	0,63 [1,33; 0,70]	8,07 [6,34; 9,19]	16,28 [10,01; 22,6]	0,50 [0,22; 0,70]

Зависимость уровня содержания TLR-2 от наличия сопутствующего дисбиоза кишечника и степени его тяжести оказалась высоко значимой ($\chi^2=72,8$, $p<0,0001$). Она обусловлена тем, что уже при первой степени дисбиоза уровень TLR-2 значимо выше ($p<0,0002$) по сравнению с контрольной группой. По мере усиления степени дисбиоза уровень TLR-2 последовательно и значимо возрастает. При дисбиозе второй степени медианное значение TLR-2 значимо ($p<0,0001$) возросло до 4,01 нг/мл, а при дисбиозе третьей степени также значимо ($p=0,03$) увеличилось до 6,27 нг/мл.

Аналогичная ($\chi^2=70,2$, $p<0,0001$) зависимость имела место и для уровней TSLP. Однако в данном случае уровни содержания TSLP при дисбиозе первой степени и в контрольной группе близки, а при дисбиозе второй степени показатель значимо возрастает до 8,07 [4,92; 21,4] пг/мл ($p<0,001$), и при дисбиозе третьей степени также увеличивается до 16,28 [10,01; 22,6] пг/мл ($p<0,0001$).

Нами было проведено сравнение медианных значений концентрации TLR-2 и TSLP в сыворотке крови в зависимости от тяжести течения АтД (Таблица 24). Обнаружено статистически значимое превышение уровня исследуемых показателей у детей с АтД средней и тяжелой степенями тяжести по сравнению с показателями у детей с лёгкой степенью АтД ($p<0,0001$). Так, в группе с тяжелой степенью тяжести АтД по сравнению с легкой степенью медианное значение уровня TLR-2 в сыворотке крови превышало в 14,2 раза, а TSLP – в 35,4 раза.

Таблица 24 - Уровни TLR-2 и TSLP в сыворотке крови у детей с АтД в зависимости от тяжести клинических проявлений атопического дерматита (Me [Q1; Q3])

Показатель	Легкая степень АтД (n=61)	Средняя степень АтД (n=69)	Тяжелая степень АтД (n=62)	p
TLR-2, нг/мл	0,72 [0,22; 2,02]	5,58 [2,29; 8,18]	10,24 [8,55; 13,26]	$p^1 < 0,0001$ $p^2 = 0,267$ $p^3 < 0,0001$
TSLP, пг/мл	0,64 [0,39; 0,75]	7,48 [4,25; 12,95]	22,64 [13,47; 30,61]	$p^1 < 0,0001$ $p^2 = 0,049$ $p^3 < 0,0001$

Примечание:

p^1 – различия между группами детей с легкой и средней степенью тяжести АтД,

p^2 – различия между группами детей со средней и тяжелой степенью тяжести АтД,

p^3 – различия между группами детей с легкой и тяжелой степенью тяжести АтД.

Оценка степени корреляционной связи между степенью тяжести АтД и показателями гуморального иммунитета показала высокую корреляцию между значением индекса SCORAD и уровнями TLR-2 (умеренная корреляция, $r=0,54$, $p=0,044$) и TSLP (сильная корреляция, $r=0,78$, $p=0,017$) в сыворотке крови.

Взаимосвязь между концентрацией TLR-2 и TSLP в сыворотке крови и степенью тяжести АтД у детей говорит о значимости этих показателей в механизмах регуляции иммунопатологических состояний. Эти данные коррелируют с результатами исследования содержания TLRs и цитокинов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания (Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., 2019).

Проведено сравнение медианного уровня содержания TLR-2 и TSLP в сыворотке крови у детей в зависимости от возраста. Анализ по критерию Краскела-

Уоллиса показал, что различия уровней TLR-2 в целом имеют место ($\chi^2=41,9$, $p<0,0001$) но, как видно на Рисунке 4, носят специфический характер. Средний уровень TLR-2 был наиболее высоким в возрастной группе от 6 до 12 лет (5,64 [4,01; 6,73]) по сравнению с первой (0,72 [0,22; 2,02]; $p=0,142$) и второй (0,72 [0,22; 2,02]; $p=0,05$) возрастными группами. Значимых различий показателя между возрастными группами среди условно-здоровых детей не выявлено (Рисунок 5).

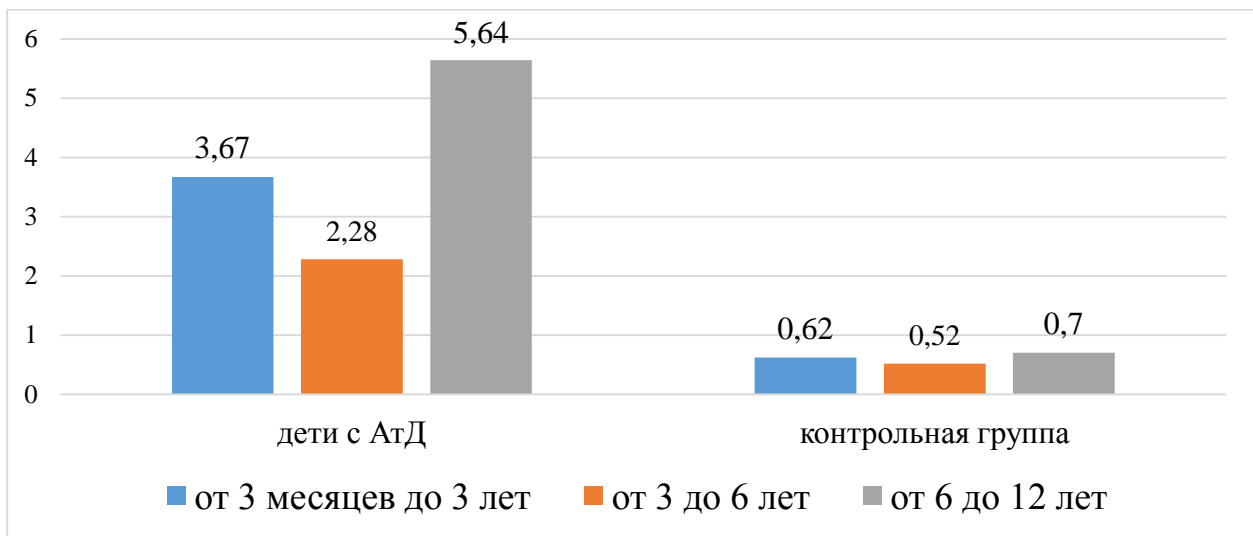


Рисунок 5 - Уровни показателей TLR-2 у детей в различных возрастных группах (нг/мл).

Анализ показателя TSLP выявил, что у детей с АтД в первой возрастной группе он оказался выше (10,63 [4,22; 13,91]), чем в группе детей от 3 до 6 лет (8,12 [3,72; 12,02]; $p=0,364$) и и значимо выше, чем среди детей от 6 до 12 лет (2,31 [1,20; 4,11]; $p=0,048$). Значимых различий показателя между возрастными группами среди условно-здоровых детей не выявлено (Рисунок 6).

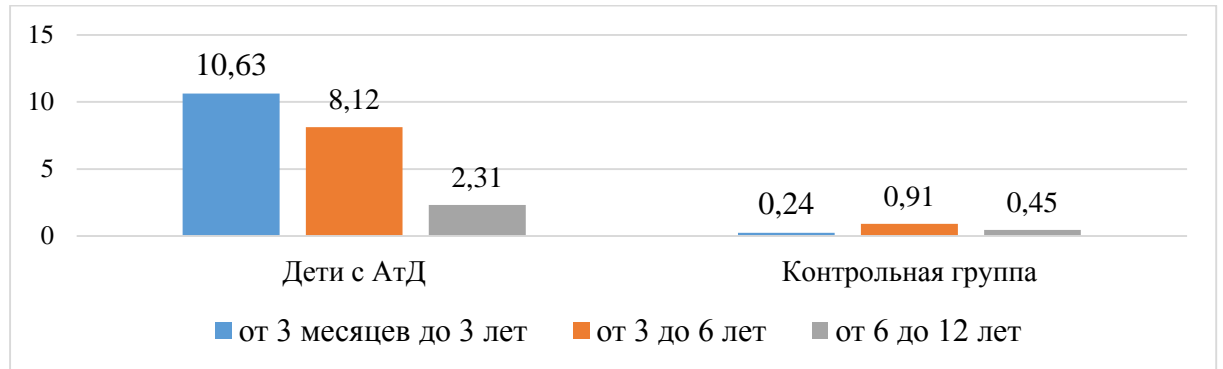


Рисунок 6 - Средний уровень TSLP в крови у детей в различных возрастных группах (пг/мл).

Таким образом, статистически значимое повышение уровня TLR-2 и TSLP в сыворотке крови детей с АтД указывает на участие данных показателей в патогенезе дерматоза. При этом уровень показателей повышается с усилением степени тяжести АтД и с увеличением степени дисбиоза кишечника. Наши данные подтверждают значимость TLR-2 и TSLP в индукции аллергических процессов и указывают на их повышенный синтез и активное участие в реализации аллергического воспаления. Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований, которые будут способствовать получению сведений о патогенезе иммуноопосредованных дерматозов, сопровождающихся активацией TLRs и TSLP.

Нами проведена оценка уровня ITGA4 и ITGB7 в сыворотке крови у детей с АтД и выявление связи этих показателей с уровнем увлажненности кожи.

В результате проведенного исследования было выявлено, что индивидуальные значения уровня показателей ITGA4 и ITGB7 располагаются в широком диапазоне, что более выражено в группе детей с АтД, где разброс показателей ITGA4 составил от 0,1 до 21,22 и ITGB7 – от 0,23 до 33,0 нг/мл. Средние значения показателей интегринов у детей с АтД достоверно отличались от данных контрольной группы (Таблица 25).

Таблица 25 - Особенности содержания ITGA4 и ITGB7 в сыворотке крови у детей (нг/мл)

Показатели	Дети с АтД (n=192)		Контрольная группа (n=67)		P
	Диапазон	Me [Q1; Q3]	Диапазон	Me [Q1; Q3]	
ITGA4	0,1 – 21,22	4,48[1,12; 7,8]	0,1 – 0,59	0,18[0,13; 0,24]	p<0,05
ITGB7	0,23 – 33,0	12,53[9,9; 15,2]	0,15-9,93	3,49[1,63; 4,78]	p<0,001

Для углубленного клинико-иммунологического сопоставления клинической значимости показателей было проведено сравнение уровня концентрации ITGA4 и ITGB7 в зависимости от тяжести течения АтД (Рисунок 7).

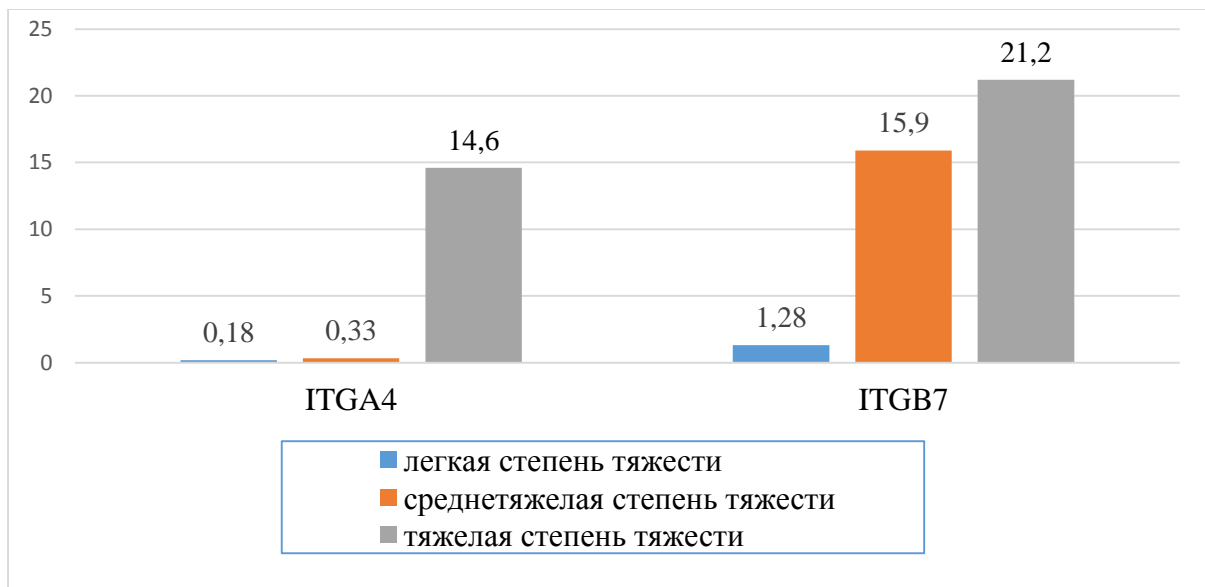


Рисунок 7 - Уровни показателя ITGA4 и ITGB7 у детей с различной степенью тяжести АтД (нг/мл).

Медианный уровень ITGA4 в сыворотке крови у детей с АтД легкой степени тяжести составил 0,18 [0,09; 0,21]нг/мл, у детей со среднетяжелой степенью тяжести АтД показатель составил 3,28 [1,99; 5,24] нг/мл. Отмечается высокий уровень показателя ITGA4 раза при тяжелой степени заболевания (14,6 [10,0; 17,5]

нг/мл) ($p < 0,001$).

Содержание ITGB7 в сыворотке крови было резко повышено при среднетяжелой и тяжелой степени АтД. Так, если у детей с АтД легкой степени тяжести он составил 1,28 [1,1; 3,9] нг/мл, то при среднетяжелой степени был выше в 12,4 раза (15,9 [12,5; 19,1]) нг/мл ($p < 0,001$), а при тяжелой степени – достиг 27,2 [21,6; 30,2] нг/мл) ($p < 0,001$).

Таким образом установлено, что у детей с АтД показатель ITGA4 резко повышался при тяжелой степени тяжести заболевания, а ITGB7 – при среднетяжелой и тяжелой степени АтД. Это соответствует представлениям о резком усилении экспрессии интергинов у пациентов с АтД и повышенной экспрессии интегринов при тяжелой форме АтД [351].

Нами проведено исследование уровня показателей ITGA4 и ITGB7 в зависимости от степени увлажненности рогового слоя эпидермиса у детей с АтД на основании корнеометрии (Таблица 26).

Таблица 26 - Уровни показателей ITGA4 и ITGB7 у детей с АтД в зависимости от степени увлажненности кожи у детей с АтД (Me [Q1; Q3])

Показатель	Уровень увлажненности (у.е.)		
	Очень сухая кожа (< 30 у.е.)	Сухая кожа (от 31 до 45 у.е.)	Увлажненная кожа (46 у.е. и выше)
ITGA4, нг/мл	14,60 \pm 2,34**	4,33 \pm 1,59*	0,615 \pm 0,021
ITGB7, пг/мл	17,16 \pm 6,65**	12,91 \pm 5,37**	1,28 \pm 0,65

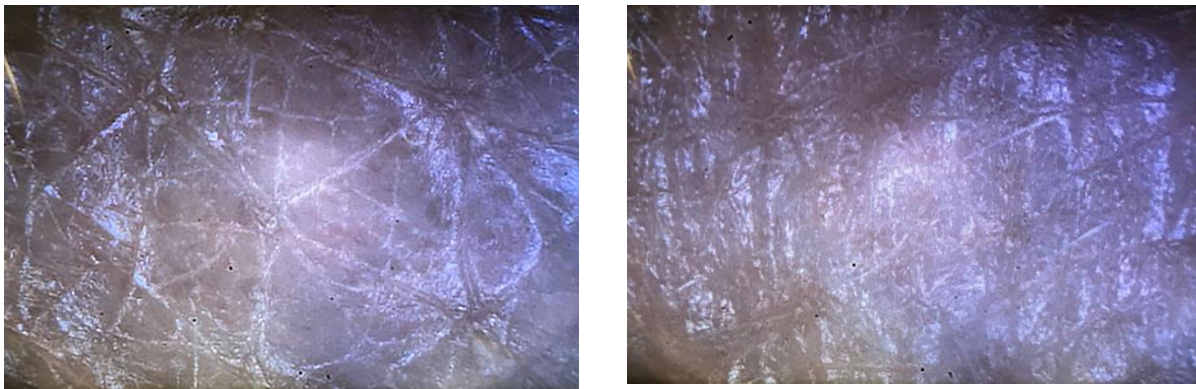
*Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с увлажненной кожей, ** - $p < 0,01$ по сравнению с увлажненной кожей.*

Анализ показателей в зависимости от степени гидратации кожи выявил достоверное повышение уровня интегринов при очень сухой (< 30 у.е.) и сухой коже (от 31 до 45 у.е.). Так, уровень ITGA4 при очень сухой коже в 26,3 раза превышал данный показатель при сухой коже и в 7,0 раза – при увлажненной коже. Уровень

ITGB7 при очень сухой коже в 13,4 раза превышал данный показатель при сухой коже и в 10,1 раза – при увлажненной коже.

Корреляционный анализ показателей интегринов и ITGB7 в зависимости от степени гидратации кожи выявил обратную корреляционную связь (с ITGA4 – $K_{\text{корр}}=0,53$, с ITGB7 - $K_{\text{корр}}=0,37$), т.е. чем выше уровень показателей интегринов в сыворотке крови, тем ниже степень увлажненности кожи у детей с АтД.

Взаимосвязь уровня интегринов в сыворотке крови у детей с АтД и состояние кожного покрова подтвердило и изучение микрорельефа кожи. Так, при повышенном уровне интегринов микрорельеф кожи был представлен усилением кожного рисунка и избыточным шелушением, что подтверждало дезорганизацию липидных структур эпидермиса. У детей с низким уровнем интегринов отмечалось отсутствие шелушения кожи, сглаживание кожного рисунка, более ровная текстура кожи (Рисунок 8).



а

б

Рисунок 8 - Изображение микрорельефа кожи больных с атопическим дерматитом:
 а – больная Н., 4 года, показатель ITGA4 – 3,281 нг/мл и ITGB7 – 16,14 нг/мл;
 б – больная А., 5 лет, показатель ITGA4 – 0,165 нг/мл и ITGB7 – 1,823 нг/мл.

Таким образом, в нашем исследовании получены данные, о том, что развитие АтД сопровождается нарушением экспрессии интегринов. Величина показателей ITGA4 и ITGB7 является отражением тяжести воспалительного процесса. Определение содержания интегринов в сыворотке крови у детей с АтД может

рассматриваться как маркер активности патологического процесса.

С целью использования хемокинов в качестве потенциальных биомаркеров активности аллергического воспаления, а также в качестве потенциального маркера прогноза течения заболевания нами проведена оценка уровня CCL24 и CCR3 в сыворотке крови у детей и установлена связь этих показателей с тяжестью клинических проявлений АтД.

В результате проведенного исследования было выявлено, что индивидуальные значения уровня показателя CCL24 в группе детей с АтД распределяются в широком диапазоне минимальных и максимальных значений (границы вариаций). Границы вариаций CCR3 среди детей с АтД и детей контрольной группы были в более узком диапазоне (Таблица 27).

Таблица 27 - Особенности содержания CCL24 и CCR3 в сыворотке крови у детей

Показатели	Дети с АтД (n=192)		Контрольная группа (n=67)		p
	Min–Max	Me [Q1; Q3]	Min–Max	Me [Q1; Q3]	
CCL24, пг/мл	45,2 – 5295	565,6 [85,2; 961]	61 – 119	77,4 [71,0; 87,65]	p<0,0001
CCR3, нг/мл	3,64 – 22,79	10,4 [7,9; 14,01]	0,9 – 6,1	1,9 [0,87; 3,2]	p=0,038

Медианное значение концентрации CCL24 в сыворотке крови у детей с АтД был значимо выше, чем у детей контрольной группы (565,6 [85,2; 961] против 77,4 [71,0; 87,65] пг/мл соответственно (p<0,0001). Уровни содержания CCR3 у детей с АтД также превышали показатель детей контрольной группы (p=0,038).

Было проведено сравнение уровня концентрации изучаемых показателей в зависимости от степени тяжести АтД.

Зависимость уровня содержания CCL24 от степени тяжести АтД оказалась высокозначимой. Она обусловлена тем, что по мере усиления тяжести АтД

медианное значение содержания ССL24 в сыворотке крови последовательно и значимо возрастает. Если при легкой степени АтД медианное значение составляло 75,0 [66,0; 138] пг/мл, при средней степени значимо возросло до 625,4 [522,8; 947,7] пг/мл ($p < 0,0001$), а при тяжелой степени уровень показателя возрос в 12,2 раза и достиг 912,7 [501,3; 1424,9] пг/мл ($p = 0,003$).

Значимое различие в уровне ССR3 отмечалось между детьми с легкой степенью и тяжелой степенью АтД ($p = 0,047$) (Таблица 28).

Таблица 28 - Уровни ССL24 и ССR3 в сыворотке крови у детей с АтД в зависимости от тяжести клинических проявлений атопического дерматита (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Легкая степень АтД (n=61)	Средняя степень АтД (n=69)	Тяжелая степень (n=62)	p
ССL24, пг/мл	75,0 [66,0; 138]	625,4 [522,8; 947,7]	912,7 [501,3; 1424,9]	$p^1 < 0,0001$ $p^2 = 0,267$ $p^3 = 0,003$
ССR3, нг/мл	7,80 [5,61; 9,24]	9,87 [6,63; 11,92]	16,59 [12,39; 19,04]	$p^1 = 0,852$ $p^2 = 0,129$ $p^3 = 0,047$

Примечание:

p^1 – различия между группами детей с легкой и средней степенью тяжести АтД,

p^2 – различия между группами детей со средней и тяжелой степенью тяжести АтД,

p^3 – различия между группами детей с легкой и тяжелой степенью тяжести АтД.

Учитывая, что эотаксины ответственны за увеличение количества и активацию эозинофилов, а также участие в аллергических реакциях IgE, нами приведено изучение уровня данных показателей в зависимости от степени тяжести

АтД. Установлено, что с утяжелением АтД уровни IgE и ЕО возрастают, что указывает на их активное участие в реализации аллергического воспаления (Таблица 29).

Таблица 29 – Уровни CCL24, IgE и ЕО в сыворотке крови у детей с АтД в зависимости от тяжести клинических проявлений атопического дерматита (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Легкая степень АтД (n=61)	Средняя степень АтД (n=69)	Тяжелая степень (n=62)
CCL24, пг/мл	75,0 [66,0; 138]	625,4 [522,8; 947,7]	912,7 [501,3; 1424,9]
IgE, МЕ/мл	22 [10; 36]	80 [54; 110]	450 [321; 764]
ЕО, 10 ⁹ /л	0,86 [0,66; 1,13]	2,59 [1,92; 3,54]	7,0 [5,51; 9,04]

Оценка степени корреляционной связи выявила корреляцию средней степени между значениями индекса SCORAD и уровнями CCL24 ($\rho=0,62$, $p=0,041$), IgE ($\rho=0,74$, $p=0,032$), ЕО ($\rho=0,74$, $p=0,032$).

Таким образом, повышенная концентрация CCL24 в сыворотке крови у детей с АтД и повышение его уровня с увеличением степени тяжести АтД позволяет рассматривать данный показатель в качестве биомаркера заболевания.

Нами проведена оценка уровня показателей HBD2, SE, sIg и лизоцима в различных биологических средах у детей с АтД и установлена их связь с тяжестью клинических проявлений дерматоза.

В результате проведенного исследования было выявлено, что индивидуальные значения уровня показателей HBD2 и SE в сыворотке крови распределяются в широком диапазоне минимальных и максимальных значений (границы вариаций), что более выражено в группе детей с АтД, где разброс показателей HBD2 составил от 8,1 до 1476 пг/мл и SE – от 0,87 до 7,7 нг/мл (Таблица 30).

Таблица 30 - Особенности содержания HBD2 и SE в сыворотке крови у детей

Показатели	Дети с АтД (n=192)		Контрольная группа (n=67)		P
	Диапазон	Me [Q1; Q3]	Диапазон	Me [Q1; Q3]	
HBD2, пг/мл	8,1 – 1476	15,4 [8,8;17,9]	7,7 – 261,0	36 [17,4; 511]	p=0,009
SE, нг/мл	0,87 – 7,7	3,7 [1,49; 4,7]	1,64 – 5,5	0,99 [0,75; 2,82]	p=0,027

Медианные значения концентрации HBD2 в сыворотке крови детей с АтД были статистически значимо ниже (15,4 [8,8; 17,9] пг/мл), чем в контрольной группе (36 [17,4; 511] пг/мл), $p=0,009$. Содержание SE в сыворотке крови у детей с АтД значимо превышало по сравнению с условно-здоровыми детьми (3,7 [1,49; 4,7] и 0,99 [0,75; 2,82] соответственно, $p=0,027$).

Границы вариаций показателя SE в слюне у детей с АтД и детей контрольной группы были достаточно идентичны (3,9 – 18,9 нг/мл и 5,7 – 20,7 нг/мл, соответственно). Разброс показателей SE в кале был намного более выражен у детей с АтД (от 0,55 до 4,5 нг/мл), чем среди детей контрольной группы (от 0,6 до 0,73 нг/мл).

В наиболее широком диапазоне минимальных и максимальных значений находились границы вариаций sIgA в слюне и в кале (от 57 до 887 нг/мл и от 55 до 989 нг/мл), среди условно-здоровых детей диапазон был значительно меньше (268 – 441 нг/мл и 169 – 1089 нг/мл, соответственно).

В широком диапазоне находились индивидуальные значения уровня показателя лизоцима в слюне, как у детей с АтД (от 0,1 до 5,5 нг/мл), так и у детей контрольной группы (от 0,07 до 2,7 нг/мл). Индивидуальные значения уровня показателей лизоцима в кале у детей с АтД и у детей контрольной группы распределялся в менее широком диапазоне (0,94 – 7,9 и 1,06 – 6,16 нг/мл соответственно) (Таблица 31).

Таблица 31 - Особенности содержания SE, sIgA и лизоцима в слюне и в кале у детей

Показатели	Дети с АтД (n=192)		Контрольная группа (n=67)		P
	Диапазон	Me [Q1; Q3]	Диапазон	Me [Q1; Q3]	
SE в слюне, нг/мл	3,9 – 18,9	13,9 [6,95; 15,3]	5,7 – 20,7	11,8 [7,4; 17,7]	p=0,964
SE в кале, нг/мл	0,55 – 5,5	0,77 [0,67; 1,15]	0,6 – 0,73	0,66 [0,6; 0,73]	p=0,083
sIgA в слюне, нг/мл	57 – 887	120 [89,5; 214,5]	268 – 441	313 [208,5; 356,0]	p=0,037
sIgA в кале, нг/мл	55 – 989	244 [196; 367]	169 – 1089	582 [355; 710]	p=0,040
Лизоцим в слюне, нг/мл	0,1 – 5,5	0,59 [0,25; 1,82]	0,07 – 2,7	1,65 [0,18; 2,58]	p=0,046
Лизоцим в кале, нг/мл	0,94 – 7,9	7,3 [3,07; 7,75]	1,06 – 6,16	3,61 [2,10; 4,57]	p=0,077

Медианные значения концентрации SE в кале, также, как и в слюне, у детей с АтД и детей контрольной группы оказались достаточно близки и значимо не различались (p=0,964).

Уровень содержания sIgA в слюне у детей с АтД достоверно превышало по сравнению с условно-здоровыми детьми (313 [108; 814,5] нг/мл против 200 [123,5; 231] нг/мл. Уровень содержания sIgA в кале у детей с АтД статистически значимо превышал уровень у детей контрольной группы, кратность разницы значений составила 12,8 (744 [196; 1267] нг/мл и 58 [55; 61] нг/мл соответственно).

Уровень содержания лизоцима в слюне у детей с АтД был значимо ниже, чем у детей контрольной группы (0,59 [0,25; 1,82] против 1,65 [0,18; 2,58] соответственно (p=0,046). Превышение уровня содержания лизоцима в кале у детей с АтД (7,3 [3,07; 7,75] нг/мл) по сравнению с контрольной группой (3,61 [2,10; 4,57] нг/мл) было статистически не значимо (p=0,077).

Для углубленного клинико-иммунологического сопоставления клинической значимости было проведено сравнение уровня концентрации изучаемых показателей в зависимости от тяжести течения АтД (Таблица 32).

Таблица 32 - Уровни показателей HBD2, SE, sIgA и лизоцима в биологических средах у детей с АтД в зависимости от степени тяжести клинических проявлений (Me [Q1; Q3])

Показатель	Легкая степень АтД (n=61)	Средняя степень АтД (n=69)	Тяжелая степень АтД (n=62)	p
HBD2 в сыворотке крови, пг/мл	3821 [1674,3; 4115]	25,6 [21,45; 41,95]	23,1 [13,6; 25,7]	p ¹ =0,006 P ² =0,054 p ³ =0,005
SE в сыворотке крови, нг/мл	2,55 [1,12; 4,25]	3,40 [2,16; 4,48]	3,7 [1,97; 4,8]	p ¹ =0,422 p ² =0,568 p ³ =0,343
SE в слюне, нг/мл	4,2 [4,0; 15,7]	8,1 [5,2; 12,4]	13,9 [9,95; 15,25]	p ¹ =0,041 p ² =0,104 p ³ =0,015
SE в кале, нг/мл	0,75 [0,71; 0,95]	1,77 [1,06; 1,85]	4,39 [3,08; 5,69]	p ¹ =0,043 p ² =0,044 p ³ =0,018
sIgA в слюне, нг/мл	975 [172; 1778]	446 [279,0; 447,0]	230,5 [62,5; 471,0]	p ¹ =0,049 p ² =0,051 p ³ =0,028
sIgA в кале, нг/мл	1122 [942,0;1478,2]	427,0 [298,0;480,0]	175,5 [165,2;185,7]	p ¹ =0,046 p ¹ =0,033 p ³ =0,018
Лизоцим в слюне, нг/мл	1,25 [0,59; 2,37]	0,94 [0,32; 1,83]	0,25 [0,22; 0,48]	p ¹ =0,392 p ² =0,015 p ³ <0,0001
Лизоцим в кале, нг/мл	7,73 [7,69; 7,79]	6,70 [3,86; 7,00]	4,79 [3,93; 5,64]	p ¹ =0,052 p ¹ =0,223 p ³ =0,050

Примечание:

p¹ – различия между группами детей с легкой и средней степенью тяжести АтД,

p^2 – различия между группами детей со средней и тяжелой степенью тяжести АтД,

p^3 – различия между группами детей с легкой и тяжелой степенью тяжести АтД.

Обнаружено статистически значимое превышение уровня НBD2 в сыворотке крови у детей с АтД легкой степени тяжести (3821 [1674,3; 4115] пг/мл) по сравнению с показателями при тяжелой (23,1 [13,6; 25,7] пг/мл, $p=0,005$) и средней (25,6 [21,45; 41,95] пг/мл, $p=0,006$) степенями тяжести АтД. Различия в уровне SE в сыворотке крови между детьми с разной степенью тяжести АтД оказались статистически незначимыми.

Уровень SE в слюне был значимо ниже в группе детей с легкой степенью тяжести АтД (4,2 [4,0; 5,7]), чем при средней (8,1 [5,2; 12,4], $p=0,041$) и тяжелой (13,9 [9,95; 15,25], $p=0,015$).

Медианы уровня sIgA в слюне у детей с различной степенью АтД статистически значимо превышали в группе детей с легкой степенью тяжести дерматоза (975 [172,0; 1778] нг/мл против 230,5 [62,5; 471,0] нг/мл при тяжелой степени ($p=0,028$).

Наименьшее значение уровня лизоцима в слюне отмечалось в группе детей с тяжелой степенью тяжести АтД (0,25 [0,22; 0,48]), что значимо ниже, чем у детей с легкой степенью (1,25 [0,59; 2,37], $p<0,0001$) и средней степенью тяжести АтД (0,94 [0,32; 1,83], $p=0,015$).

Наибольшее медианное значение концентрации SE в кале выявлено в группе детей с тяжелой степенью тяжести АтД (4,39 [3,08; 5,69]), что значимо выше, чем показатель в группе детей с легкой степенью (0,75 [0,71; 0,95], $p=0,018$) и средней степенью тяжести АтД (1,77 [1,06; 1,85], $p=0,044$).

Зависимость уровня содержания sIgA в кале от степени тяжести АтД оказалась высокосignификантной. Она обусловлена тем, что по мере усиления тяжести АтД уровень sIgA последовательно и значимо снижается. Если при легкой степени АтД медианное значение sIgA составляло 1122 [942,0; 1478,2] нг/мл, при средней

степени значимо снизилось до 427,0 [298,0;480,0] нг/мл ($p=0,046$), а при тяжелой степени также значимо снизилось до 175,5 [165,2;185,7] нг/мл ($p=0,018$ по сравнению с легкой степенью тяжести АтД).

Медианы уровня лизоцима в кале у детей с АтД также имели тенденцию к снижению с усугублением тяжести заболевания. Так, если уровень лизоцима при легкой степени АтД составил 7,73 [7,69; 7,79] нг/мл, при средней – снизился до 6,70 [3,86; 7,00] нг/мл ($p=0,252$), в третьей группе уровень продукции лизоцима значимо снизился до 4,79 [3,93; 5,64] нг/мл ($p=0,050$ по сравнению с легкой степенью тяжести АтД).

Таким образом, различия в уровне показателей врожденного гуморального иммунитета между детьми с АтД и условно-здоровыми детьми свидетельствует об их значимости в механизмах регуляции иммунопатологических состояний. Полученные закономерности подтверждают предположение о том, что у детей с АтД снижается иммунологическая резистентность и показатели местного иммунитета.

Оценка степени корреляционной связи между степенью тяжести АтД и показателями гуморального иммунитета показала высокую корреляцию между значением индекса SCORAD и уровнем TSLP в сыворотке крови ($\rho=0,82$, $p=0,026$), HBD2 в сыворотке крови ($\rho=-0,71$, $p=0,005$), sIgA в кале ($\rho=-0,74$, $p=0,032$). Средняя корреляция индекса SCORAD установлена с уровнем TLR-2 в сыворотке крови ($\rho=0,54$, $p=0,039$), ITGA4 в сыворотке крови ($\rho=-0,64$, $p=0,032$), ITGB7 в сыворотке крови ($\rho=-0,64$, $p=0,032$), CCL24 в сыворотке крови ($\rho=0,69$, $p=0,041$), SE в кале ($\rho=0,52$, $p=0,048$), sIgA в слюне ($\rho=-0,64$, $p=0,032$), лизоцима в слюне ($\rho=-0,58$, $p=0,046$). Выявленная связь ряда показателей с увеличением индекса SCORAD позволяет рассматривать их в качестве биомаркеров тяжести заболевания.

Дальнейшее изучение иммунопатогенеза АтД является важным аспектом клинической медицины для своевременной коррекции выявляемых нарушений.

ГЛАВА 5 ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

5.1 Эффективность коррекции кишечной микробиоты и функциональных расстройств кишечника у детей с АтД в результате применения пробиотиков

Трудности лечения АтД у детей, сопровождающегося упорным хроническим течением и склонностью к рецидивам, обусловлены его этиопатогенезом. Значимыми в патогенезе АтД факторами являются нарушения функции органов пищеварения, в частности нарушение микробиоценоза кишечника. Доказано, что отсутствие коррекции сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта утяжеляет течение кожного процесса и укорачивает сроки ремиссии [120].

В исследование были включены 79 детей с АтД с сопутствующим дисбактериозом кишечника в возрасте от 1 месяца до 12 лет, из них 33 (41,8%) составили мальчики, 46 (58,2%) - девочки.

У обследованных наблюдались следующие клинические формы АтД. У 3 детей (3,8%) – экссудативная форма с симметричными эритематозными, папуло-везикулезными высыпаниями на коже лица и волосистой части головы, экссудацией с образованием корок. Высыпания также распространялись на кожу наружной поверхности голеней, предплечий, туловища и ягодиц. Эритематозно-сквамозная форма АтД диагностирована у 12 детей (15,2%), она характеризовалась наличием зудящих узелков, эрозий и эскориаций на коже туловища, верхних и нижних конечностей, реже – на коже лица.

Наибольший удельный вес (61 детей – 77,2%) составила эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, которая характеризовалась эритематозно-сквамозными и папулезными очагами, преимущественно на сгибательной поверхности конечностей, тыльной поверхности кистей, передней и боковой поверхностях шеи. Кожа при этом сухая, лихенифицированная, с большим

количеством эксфолиаций и мелкопластинчатых чешуек. Лихеноидная форма наблюдалась у 3 детей (3,8%) и выражалась сухостью, выраженным рисунком, отечностью и инфильтрацией кожных покровов.

По степени тяжести АД (индекс SCORAD) пациенты распределились следующим образом – с легкой степенью АД – 3 ребенка (3,8%), со средней – 43 (54,4%), с тяжелой – 33 (41,8%).

Было проведено качественное и количественное исследование состава полостной микрофлоры кишечника. У всех детей диагностирован дисбактериоз кишечника и дана видовая характеристика микробиоты методом MALDI-ToF MS.

По результатам исследования у 100% детей определен значительный дефицит лактобацилл, у 84,8% выявлено снижение уровня бифидобактерий, у 20,3% – повышение уровня энтерококков. Снижение количества кишечной палочки с нормальными свойствами (*Escherichia coli*) отмечено у 36,7% пациентов. Лактозонегативная и кишечная палочка со сниженной ферментативной активностью была выявлена у 11,4% пациентов. Особенно важным с микробиологической точки зрения было выделение *E.coli* с гемолитическими свойствами, которая была обнаружена у 25,3% обследованных пациентов (Таблица 33).

Таблица 33 - Выявленные нарушения микрофлоры кишечника у детей с АД

Микроорганизмы	Абс.	%
Снижение уровня <i>Lactobacillus</i> spp.	79	100,0
Снижение уровня <i>Bifidobacterium</i> spp.	67	84,8
Повышение уровня <i>Enterococcus</i> spp.	16	20,3
Снижение уровня <i>Escherichia coli</i>	29	36,7
Повышение уровня <i>Escherichia coli</i> лактозонегативная	9	11,4
Выявление <i>Escherichia coli</i> со сниженной ферментативной активностью	9	11,4
Выявление <i>Escherichia coli</i> с гемолитическими свойствами	20	25,3

Кроме описанных выше изменений был проанализирован видовой состав условно-патогенных энтеробактерий, неферментирующих грамотрицательных бактерий и энтерококков, выделенных из фекалий у обследованных пациентов.

Преобладающим видом энтеробактерий, выделенным из кишечного содержимого у 21 ребенка была *Klebsiella oxytoca* (26,6% обследованных). Также достаточно часто выделялись *Enterobacter cloacae* (13 детей – 16,5%), *Citrobacter freundii* (12 детей – 15,2%), *Raoultella ornithinolytica* (9 детей – 11,4%), *Klebsiella pneumoniae* (7 детей – 8,9%). Данные виды являются наиболее значимыми по их участию в гистаминолиберации и обладают широким спектром факторов патогенности, которые могут поражать слизистую оболочку кишечника.

Однако если не проводить видовую идентификацию выделенных культур и провести анализ встречаемости условно патогенных энтеробактерий с учетом их родовой принадлежности, то можно получить следующие данные: *Klebsiella* spp. – у 28 детей (35,0%), *Citrobacter* spp. – у 18 детей (22,8%), *Enterobacter* spp. – у 17 детей (21,5%). Таким образом, происходит увеличение доли энтеробактерий различных видов, в том числе как за счет обладающих выраженным патогенным потенциалом, так и за счет менее агрессивных видов, некоторые из которых являются комменсалами окружающей среды (например, *Citrobacter gillenii* или *Aeromonas caviae*) (Рисунок 9).

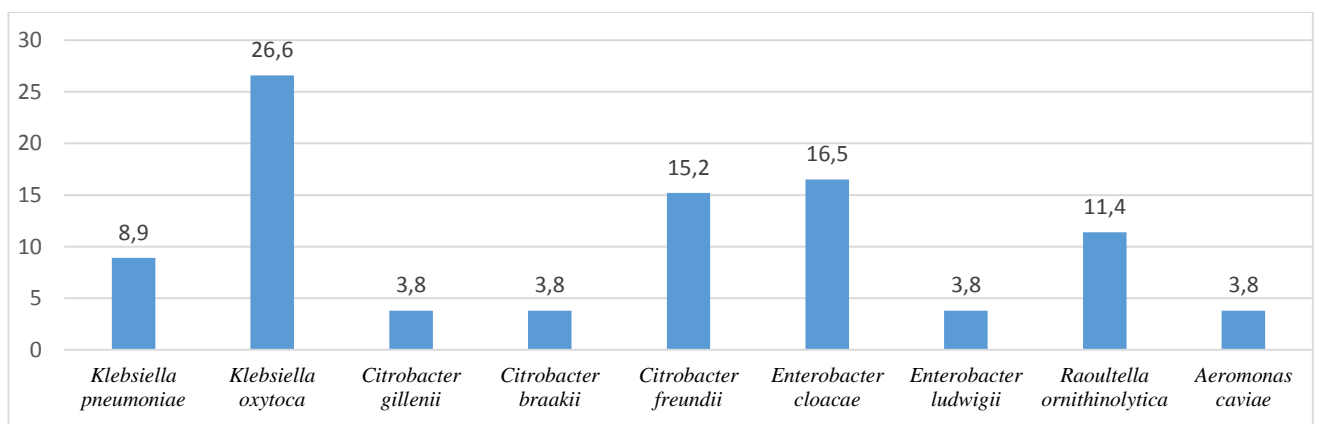


Рисунок 9 – Условно-патогенные энтеробактерии, выделенные из кишечника у детей с АтД (частота обнаружения в %).

Приблизительно такую же микробиологическую картину можно наблюдать и при анализе распространенности неферментирующих грамотрицательных бактерий, среди которых наиболее значима с точки зрения потенциального негативного влияния на слизистую оболочку кишечника является *Pseudomonas aeruginosa* (выделена у 6,3% обследованных). Другие бактерии из этой группы имеют менее выраженное влияние на слизистую оболочку кишечника, но без методов, позволяющих проводить точную видовую идентификацию, могут быть ошибочно идентифицированы как энтеробактерии или *P.aeruginosa*. Так в частности *Comamonas aquatica* и *Delftia acidovorax* являются комменсалами из окружающей среды. Частота выделения данной группы микроорганизмов из кишечника у детей с АтД представлена на рисунке 10.

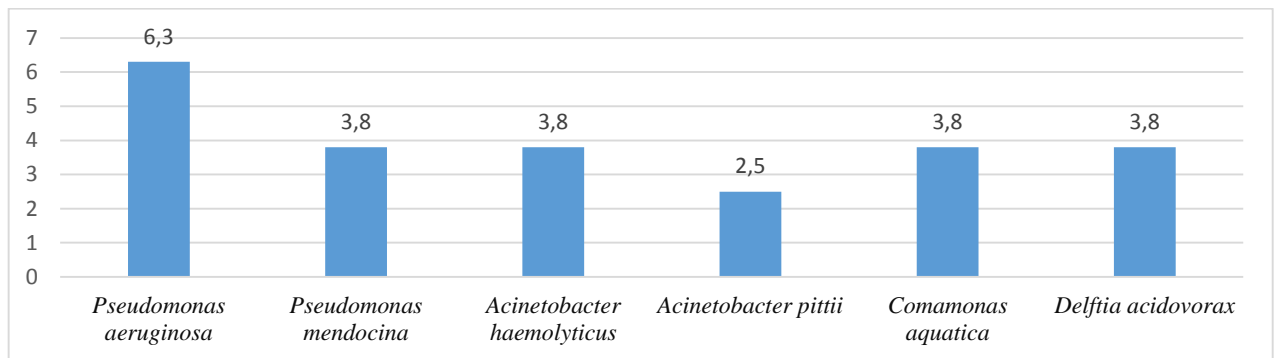


Рисунок 10 - Неферментирующие грамотрицательные бактерии, выделенные из кишечника у детей с АтД (частота обнаружения в %).

Значительное разнообразие видов было получено при анализе распространения представителей рода *Enterococcus*. Если типовые виды *E.faecalis* (выделены у 41,8% обследованных) и *E.faecium* (5,1%) имеют низкий патогенный потенциал, то другие виды могут иметь определенное клиническое значение: *E.gallinarum* (7,6%), *E.durans* (11,4%), *E.casseliflavus* (3,8%).

Отдельно следует отметить низкое распространение в обследованных группах детей *Staphylococcus aureus* (2,5%) и *Candida albicans* (5,1%). Данный факт можно рассматривать в качестве условного признака изменения доминирующей микрофлоры, принимающей участие в колонизации ЖКТ у детей с АтД.

При оценке взаимного влияния микрофлоры ЖКТ и течения АтД была установлена прямая корреляционная взаимосвязь ($K_{\text{корр}}=0,69$) между степенью тяжести АтД и степенью дисбактериоза. С первой степенью дисбактериоза индекс SCORAD составил $17,0\pm 4,5$, со второй степенью – $32,9\pm 7,1$, с третьей степенью – $61,3\pm 11,2$ (Таблица 34).

Таблица 34 - Корреляционная связь между степенью дисбактериоза и индексом SCORAD

Степень дисбактериоза	Индекс SCORAD
Первая	$17,0\pm 4,5$
Вторая	$32,9\pm 7,1$
Третья	$61,3\pm 11,2$

У детей с АтД в большинстве случаев выявились ФР ЖКТ. Общая частота их, по нашим данным, составила 65,8%, чаще были диагностированы функциональная абдоминальная боль и функциональный запор, в ряде случаев симптомы сочетались (Рисунок 11).

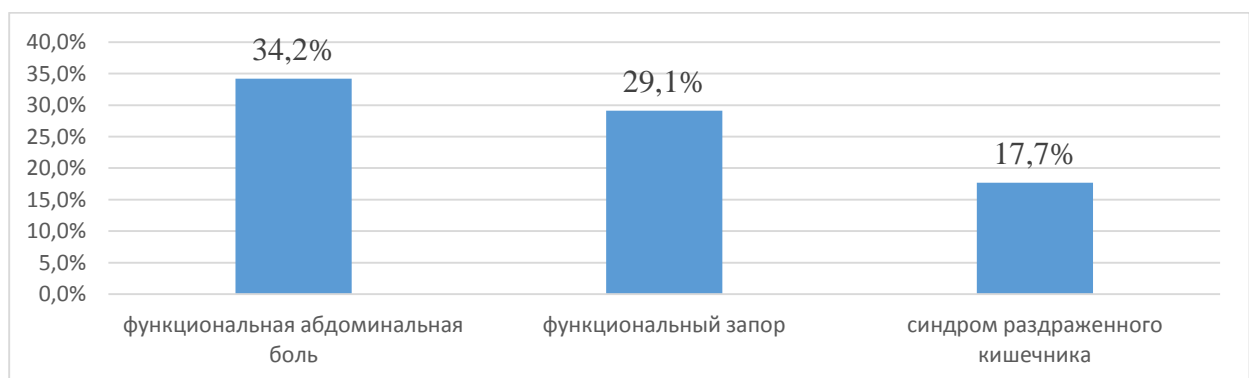


Рисунок 11 - Частота ФР кишечника у детей с АтД.

Далее, в зависимости от проводимой терапии пациенты, вошедшие в исследование, произвольным образом были рандомизированы на две группы:

- основную группу составили 44 ребенка, которым помимо стандартной

терапии в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями, 2020 [ФКР] проводилась дифференцированная коррекция нарушений биоценоза кишечника пробиотиком с учетом результатов микробиологического исследования кала с идентификацией микроорганизмов с помощью метода MALDI-ToF MS;

- группу сравнения составили 35 детей, получавших только стандартную базисную терапию, применяемую на всех стадиях АтД (от легкой до тяжелой).

Группы были сопоставимы по полу, форме и степени тяжести течения АтД (индекс SCORAD) (Таблица 35).

Таблица 35 - Индекс тяжести АтД по показателю SCORAD

Группы больных	SCORAD					
	легкая степень		средняя степень		тяжелая степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа (n=44)	2	4,5	23	52,3	19	43,5
Группа сравнения (n=35)	1	2,9	20	57,1	14	40,0
Р	>0,05		>0,05		>0,05	

Ранее больные с АтД лечились с использованием антигистаминных препаратов, дезинтоксикационной терапии, системных и топических кортикостероидов, что, тем не менее, не позволяло добиться полной клинической ремиссии заболевания.

У всех обследованных детей были выявлены нарушения микробиоценоза различной степени (Таблица 36).

Таблица 36 - Степень нарушений микрофлоры ЖКТ у детей с АтД

Группы больных	Степень дисбактериоза					
	I степень		II степень		III степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная группа (n=44)	4	9,1	14	31,8	26	59,1
Группа сравнения (n=35)	5	14,3	12	34,3	18	51,4
P	>0,05		>0,05		>0,05	

На основании видовой идентификации микроорганизмов кишечного биотопа в основной группе детей к стандартной терапии АтД был добавлен соответствующий пробиотик, в соответствии с выявленным недостатком или избытком представителей конкретных видов микроорганизмов из представителей нормальной микрофлоры методом MALDI-ToF MS. Так, у 21 ребенка было выявлено снижение уровня содержания *Lactobacillus acidophilus*, в связи с этим в комплексное лечение был добавлен препарат, содержащий соответствующий вид лактобактерий (*Acidophilus probiotic*), ежедневно за пол часа до еды по 1 капсуле средства, запивая половиной стакана воды, 1 раз в день в течение 14 дней. При снижении содержания *Bifidobacterium infantis* и *L. acidophilus* у 20 детей с АтД назначался препарат, имеющий в своем составе *L. acidophilus*, *B. infantis*, *Enterococcus faecium* (в виде капсул по 2 капсулы 3 раза/сут в течение 14 дней). У 19 детей выявлено снижения уровня *B. infantis*, *L. acidophilus*, обнаружена ассоциация условно-патогенных микроорганизмов, имеющих, по литературным данным, патогенный потенциал при колонизации ЖКТ, поэтому к базовому курсу лечения АтД было назначено противомикробное средство широкого спектра действия нифуроксазид (дети старше 7 лет по 2 к нифуроксазида/сут), дети до 7 лет по 2 капс. 3 раза в сутки (200 мг 3 раза в сутки, всего 600 мг нифуроксазида/сут)) и пробиотик, содержащий *L. acidophilus*, *B. infantis*, *E. faecium* по 2 капсулы 3 раза/сут в течение 14 дней.

При оценке клинической эффективности данного способа лечения АтД учитывали и сопоставляли следующие критерии:

- 1) динамика показателей степени дисбактериоза и ФР;
- 2) сравнение показателей результатов лечения;
- 3) динамика объективных клинических проявлений (на основании изменения стандартизированного индекса тяжести – показателя SCORAD).

В основной группе детей с АтД на фоне комплексного лечения достоверно увеличилось количество бифидобактерий – с $4,2 \pm 0,4$ до $9,6 \pm 0,7$ LgКОЕ/мл, лактобактерий – с $3,7 \pm 0,4$ до $7,2 \pm 0,5$ LgКОЕ/мл и эшерихий – с $3,9 \pm 0,6$ до $7,8 \pm 0,7$ LgКОЕ/мл. Во группе сравнения статистически значимых сдвигов по нормализации микрофлоры кишечника не выявлено (Таблица 37).

Таблица 37 - Уровень ключевых представителей облигатной микрофлоры кишечника у детей с АтД ($M \pm m$)

Группы	Бифидобактерии, LgКОЕ/мл		Лактобактерии, LgКОЕ/мл		Эшерихии, LgКОЕ/мл	
	T ₀	T ₁₄	T ₀	T ₁₄	T ₀	T ₁₄
Основная группа (n=35)	$4,2 \pm 0,4$	$9,6 \pm 0,7^*$	$3,7 \pm 0,4$	$7,2 \pm 0,5^*$	$3,9 \pm 0,6$	$7,8 \pm 0,7^*$
Группа сравнения (n=35)	$5,7 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,4$

* – достоверность различий $p < 0,05$ в показателях начала и окончания лечения.

Примечание: T₀ – уровень бактерий в начале лечения, T₁₄ – уровень в конце лечения.

В результате комплексного лечения в основной группе снизился удельный вес детей с третьей степенью дисбактериоза с 59,1% (n=26) до 20,5% (n=9), со второй степенью дисбактериоза – с 31,8% (n=14) до 18,2% (n=8). В тоже время

число пациентов с первой степенью дисбактериоза увеличилось с 9,1% (n=4) до 56,8% (n=25), у двух детей был снят диагноз дисбактериоза (Таблица 38).

Таблица 38 - Динамика показателей степени дисбактериоза у детей с АтД

Степень дисбактериоза	Основная группа (n=44)				Группа сравнения (n=35)			
	T0		T14		T0		T14	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Третья	26	59,1	9	20,5**	18	51,4	17	48,6
Вторая	14	31,8	8	18,2*	12	34,3	14	40,0
первая	4	9,1	25	56,8**	5	14,3	4	11,4
Снят диагноз дисбактериоза	0	0	2	4,5	0	0	0	0

* – достоверность различий $p < 0,05$, ** – достоверность различий $p < 0,01$ в показателях начала и окончания лечения.

Примечание: T0 – нулевой период, то есть начальная точка лечения, T14 – 14-дневный период лечения.

При сравнении показателей результатов лечения в первую очередь отмечается сокращение сроков лечения: при стандартном лечении срок составляет от 21 дня, по заявленному случаю – 14 дней. Клиническое выздоровление в основной группе отмечалось у 38,6% детей (n=17), в группе сравнения – у 25,7% детей (n=9). Значительное улучшение состояния отмечалось в основной группе у 52,3% детей (n=23), в группе сравнения – у 28,6% детей (n=10). Улучшение состояния наблюдалось в основной группе – у 9,1% детей (n=4), и у 45,7% (n=16) в группе сравнения. Длительность периода ремиссии составила в основной группе обследуемых детей 2-4 месяца, а в группе сравнения – от 8 до 12 месяцев (Рисунок

12). Побочных эффектов, связанных с добавлением к базисной терапии АтД пробиотика, не отмечено ни в одном случае.

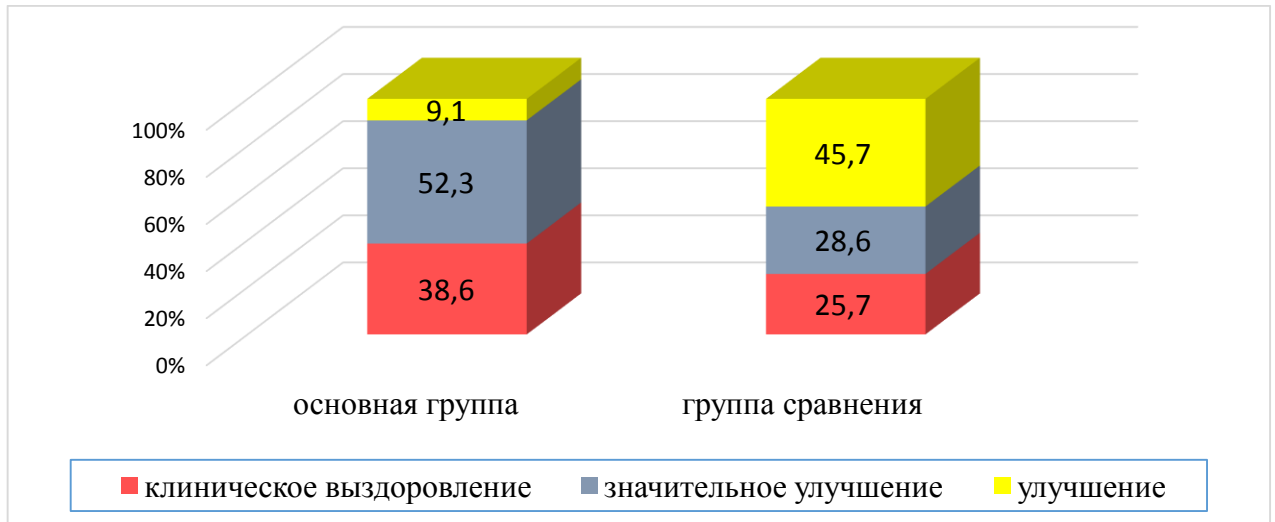


Рисунок 12 - Результаты лечения АтД у детей.

Динамику кожного процесса у детей в ходе лечения оценивали с помощью шкалы SCORAD. Сравнительный анализ показал, что в результате базисной терапии в комплексе с пробиотиком в основной группе было достоверно больше детей с максимальным снижением индекса SCORAD (положительная динамика). Выраженное улучшение (снижение индекса на $\geq 75\%$) в основной группе отмечалась у 59,1% детей, в группе сравнения – у 22,9% детей ($p < 0,01$). У 3 детей (8,6%) группы сравнения базисная терапия не привела к динамике индекса SCORAD (Таблица 39).

Таблица 39 - Динамика индекса SCORAD у детей с АтД

Показатели	Основная группа (n=44)		Группа сравнения (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Выраженное улучшение (снижение индекса на $\geq 75\%$)	26	59,1	8	22,9*
Улучшение (снижение индекса на 30-74%)	11	25,0	14	40,0*
Незначительное улучшение (снижение индекса менее чем на 30%)	7	15,9	10	28,6*
Без эффекта (отсутствие динамики индекса)	-	-	3	8,6

Примечание:

* - различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Конечной оценкой эффективности применяемой схемы лечения стала частота развития благоприятных исходов на основании индекса SCORAD. В таблице 40 отражена в абсолютных цифрах частота снижения индекса SCORAD после проведенного лечения.

Таблица 40 - Количество детей с АтД в основной группе и в группе сравнения (изучаемый исход)

Группы детей с АтД	Изучаемый исход		
	благоприятный	неблагоприятный	Всего
Основная группа	37	7	44
Группа сравнения	22	13	35

Согласно полученным при математической обработке результатов данным, ЧБИЛ в основной группе составил $37/44 = 0,84$; ЧБИК в группе сравнения – $22/35 = 0,63$.

На основе значений вспомогательных показателей вторым этапом анализа

стал расчет требуемых параметров: $ПОП = (0,84 - 0,63)/0,63 \times 100\% = 33,3\%$; $ПАП = (0,84 - 0,63) = 0,2$; $ЧБНЛ = 1/ПАП = 1/0,2 = 5,0$ (это число детей, которым необходимо провести комплексное лечение, включающее, помимо стандартного лечения АтД, пробиотик в течение определенного времени, чтобы получить желаемый положительный эффект). ОШ составило 3,1.

Применение пробиотиков в составе комплексной терапии АтД нормализует микробиоценоз кишечника, способствуя купированию клинических проявлений ФР кишечника. В результате терапии с добавлением пробиотика в основной группе болевой синдром был купирован у 41 ребенка детей (93,2%), сроки купирования абдоминальной боли в этой группе составили $6,2 \pm 1,5$ дня. В группе сравнения болевой синдром купировался у 13 детей (37,1%) к концу второй недели стационарного лечения ($12,9 \pm 3,7$ дня). Также в основной группе отмечалась регрессия диспепсических явлений в виде метеоризма, нормализация стула. Улучшение консистенции кала на фоне приема пробиотика наблюдалось у 18 (40,9%) среди детей основной группы.

Возможность практического осуществления данной схемы лечения иллюстрируется примерами его конкретного использования на больных.

Клинический случай 1.

Больная С., в возрасте 2,5 лет. Поступила в клинику с жалобами на высыпания на коже конечностей, сопровождающиеся зудом, беспокойный сон. Мать и отец считают себя здоровыми. Состоит на учете с 1,5 лет, на фоне лечения, назначенного дерматологом, отмечались периоды нестойкой ремиссии. При осмотре - кожный процесс носит диффузный характер, представлен очагами гиперемии в области бедер, коленных сгибов и голеней. При оценке тяжести клинических проявлений индекс SCORAD составил 17 баллов.

При микробиологическом исследовании кала с идентификацией культур микроорганизмов методом MALDI-ToF масс-спектрометрии установлено содержание *Bifidobacterium longum* – 10^8 КОЕ/г, *Lactobacillus acidophilus* – 10^4 КОЕ/г, *Escherichia coli* (ферментирующая лактозу) – 10^6 КОЕ/г, *Enterococcus*

faecium – 10^6 КОЕ/г.

Выставлен диагноз: атопический дерматит легкой степени тяжести, 1-я степень нарушения кишечной микрофлоры.

В связи с тем, что снижен уровень содержания *Lactobacillus acidophilus* назначен препарат, содержащий *Acidophilus probiotic*.

Через месяц после завершения курса базисного лечения с дополнительным приемом пробиотика ежедневно за полчаса до еды по 1 капсуле средства, запивая половиной стакана воды 1 раз в день в течение 14 дней, спектр микроорганизмов, выделенных из каловых масс составил: *Bifidobacterium longum* – 10^9 КОЕ/г, *Lactobacillus acidophilus* – 10^8 КОЕ/г, *Escherichia coli* (ферментирующая лактозу) – 10^7 КОЕ/г, *Enterococcus faecium* – 10^6 КОЕ/г.

Отмечалось снижение интенсивности кожного зуда, уменьшение гиперемии и инфильтрации кожи. После окончания терапии индекс SCORAD составил 8 баллов. Пациентка была выписана из стационара в состоянии ремиссии кожного процесса, которая наблюдалась в течение одного года.

Клинический случай 2.

Больной К., 14 год, находится под наблюдением в клинике института с 2 лет с диагнозом – атопический дерматит. Неоднократно проходил стационарное лечение, включающее десенсибилизирующую, дезинтоксикационную, системную и наружную кортикостероидную терапию, выписывался с улучшениями. К 8 годам кожный процесс приобрел резистентность к проводимой терапии, частые обострения сочетались с непродолжительными периодами ремиссии. При оценке тяжести клинических проявлений при данном обострении индекс SCORAD до лечения составил 32,8 балла, что соответствует средней степени тяжести АД.

Наблюдаются функциональные расстройства пищеварения в виде кишечных колик, спорадически жидкого стула с неприятным запахом, ухудшение аппетита, иногда отмечается тошнота.

Показатели бактериологического анализа кала следующие:

Bifidobacterium infantis – 10^5 КОЕ/г, *Lactobacillus acidophilus* – 10^5 КОЕ/г,

Escherichia coli (ферментирующая лактозу) – 10^5 КОЕ/г *Enterococcus durans* – 10^5 КОЕ/г.

В связи с тем, что по результатам анализа установлено снижение содержания *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus acidophilus*, в проводимую терапию atopического дерматита был добавлен препарат, содержащий (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*) в виде капсул по 2 капсулы 3 раза/сут. в течение 14 дней.

В результате отмечалось снижение интенсивности кожного зуда и уменьшение гиперемии, инфильтрации и шелушения кожи. Спектр микроорганизмов составил: *Bifidobacterium infantis* – 10^9 КОЕ/г, *Lactobacillus acidophilus* – 10^7 КОЕ/г, *Escherichia coli* (ферментирующая лактозу) – 10^6 КОЕ/г, *Enterococcus faecium* – 10^7 КОЕ/г.

Индекс SCORAD составил 19,6 балла, что соответствует легкой степени тяжести atopического дерматита. Отмечалось улучшение гастроинтестинальных симптомов (уменьшение колик, урежение частоты стула). При дальнейшем наблюдении длительность ремиссии составила 9 месяцев.

Клинический случай 3.

Больная Т., 9 лет, неоднократно получала курсы стационарного лечения. Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям по линии матери (аллергический ринит). В анамнезе ранний перевод на искусственное вскармливание. Больна с раннего детского возраста, состоит на учете у дерматолога. Кожный процесс носит распространенный характер. Пациентка многократно получала курсы системных кортикостероидов, антигистаминных препаратов.

На момент обращения в клинику высыпания носили диффузный характер, сопровождалась мучительным зудом. При оценке тяжести клинических проявлений индекс SCORAD до лечения составил 55,1 баллов, что соответствует тяжелой степени тяжести АД.

Жалобы на чувство распирания в желудке, отрыжку, снижение аппетита,

кишечные колики, неустойчивый стул.

Определение видового состава микрофлоры выявило содержания *Bifidobacterium infantis* – 10^7 КОЕ/г, *Lactobacillus acidophilus* – 10^5 КОЕ/г, *Klebsiella oxytoca* – 10^5 КОЕ/г, *Citrobacter braakii* – 10^5 КОЕ/г, *Raoultella ornithinolytica* – 10^6 КОЕ/г.

В связи со снижением уровня содержания *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, обнаружением ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов, к базовому курсу лечения тяжелой степени атопического дерматита было назначено противомикробное средство Бактисубтил (содержит *Bacillus cereus*, антагониста условно патогенных и патогенных энтеробактерий) (по 2 капс. 3 раза в сутки в течение 7 дней и пробиотик, содержащий *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*) в виде капсул по 2 капсулы 3 раза/сут. в течение 14 дней.

В результате проводимой терапии отмечалось снижение интенсивности кожного зуда, уменьшение гиперемии, инфильтрации и шелушения кожи. После окончания курса терапии наблюдалось сохранение только очагов умеренной лихенификации и сухости кожи. Спектр микроорганизмов составил: *Bifidobacterium infantis* – 10^9 КОЕ/г, *Lactobacillus acidophilus* – 10^7 КОЕ/г, *Escherichia coli* (ферментирующая лактозу) – 10^6 КОЕ/г, *Enterococcus faecium* – 10^4 КОЕ/г.

Отмечалось улучшение симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, улучшение аппетита, эпизодически сохранялись редкие колики. Индекс SCORAD составил 23,3 балла, что соответствует средней степени тяжести АД. Длительность ремиссии составила 8 месяцев.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность и безопасность назначения пробиотических препаратов на фоне базисного лечения АД у детей, которое основано на предварительном микробиологическом исследовании кала с видовой идентификацией всех выделенных культур микроорганизмов методом MALDI-ToF MS. Подбор пробиотика осуществлялся в

соответствии с недостатком или избытком у пациента представителей конкретных видов микроорганизмов из представителей нормальной и условно патогенной микрофлоры, что обеспечило значительное повышение эффективности терапии, увеличило длительность ремиссии и может быть рекомендовано для применения в клинической практике.

В настоящее время в стандарты диагностики АтД у детей не входит изучение состава микрофлоры кишечника с точной видовой идентификацией микроорганизмов, выделенных при обследовании на кишечный дисбактериоз и на условно патогенную микрофлору кишечника. В тоже время назначение адекватной диагностической программы позволяет правильно оценить ситуацию и проводить как этиопатогенетическое лечение основной патологии, так и коррекцию микробиологических нарушений. Модифицирование кишечного биотопа с использованием пробиотиков является перспективным направлением в профилактике и лечении аллергических заболеваний у детей.

5.2 Эффективность наружного лечения АтД тяжелой степени, осложненного вторичным инфицированием кожи

Для повышения эффективности лечения детей с хроническим рецидивирующим АтД тяжелой степени, осложненного вторичным инфицированием кожи, мы проводили исследование микробиоценоза кожи с идентификацией выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS.

Был исследован 71 ребенок в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. В основной группе (39 детей с АтД) применяли комбинированное лечение с добавлением антимикробных и антимикотических препаратов в зависимости от результатов MALDI-ToF MS. В группе сравнения (32 ребенка с АтД) лечение проводилось по стандартной схеме. Различия по полу и возрасту между исследуемыми группами были статистически незначимы.

Оценка эффективности терапии проводилась с помощью индекса SCORAD,

опросника ДДИКЖ, контрольных исследований микрофлоры кожи с идентификацией выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS, оценки регресса основных симптомов АтД.

Микробиологическое исследование кожи позволило определить видовой состав облигатной микрофлоры в клиническом материале. Преобладающей группой микроорганизмов кожи у детей с АтД были стафилококки – представители нормальной микрофлоры тела человека, выделенные у 45 детей (63,4%). На втором месте по частоте встречаемости были выделены различные представители рода *Acinetobacter* – облигатные обитатели кожи и слизистых оболочек, которые присутствовали у 21 ребенка (29,6%), на третьем месте по частоте встречаемости - *Streptococcus salivarius*, который обнаружился у 6 детей (8,5%). Остальные представители нормобиоты обнаруживались в единичных случаях (Таблица 41).

Таблица 41 - Состав облигатной микрофлоры кожи у детей с атопическим дерматитом (n=71)

Микроорганизмы	абс.	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	31	43,7
<i>Staphylococcus hominis</i>	27	38,1
<i>Acinetobacter pittii</i>	16	22,5
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	15	21,1
<i>Streptococcus salivarius</i>	13	18,3
<i>Acinetobacter ursungii</i>	11	15,5
<i>Acinetobacter shindleri</i>	7	9,9
<i>Moraxella osloensis</i>	7	9,9
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	5	7,0
<i>Corynebacterium coylae</i>	4	5,6
<i>Streptococcus mitis</i>	3	4,2
<i>Bacillus subtilis</i>	2	2,8
<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	2	2,8

Условно-патогенные микроорганизмы присутствовали на кожном покрове 42 (59,2%) больных АтД, причем отмечено значительное разнообразие видов. Кроме наиболее распространенного *Staphylococcus aureus* были выделены микроорганизмы, не характерные для анализируемого экотопа. Особенно важно обратить внимание на широкое распространение энтеробактерий, выделенных с поверхности кожи. Данные микроорганизмы наряду с золотистым стафилококком могут принимать непосредственное участие в патологических процессах при АтД (Таблица 42).

Таблица 42 - Выявление условно-патогенных бактерий на коже у детей с atopическим дерматитом (n=71)

Микроорганизмы	абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	15,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8	11,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	11,3
<i>Candida guilliermondii</i>	7	9,9
<i>Escherichia coli</i>	7	9,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	7,0

В связи с необходимостью комплексной количественной оценки выявляемых микроорганизмов кожи, систематизации их в зависимости от степени дисбиотических нарушений при различных заболеваниях кожи в детском возрасте нами предпринята попытка создания нового способа определения степени дисбиотических нарушений кожи у детей, что позволит сократить сроки лечения и увеличить длительность клинической ремиссии при заболеваниях кожи за счет индивидуального подбора терапии с учетом степени микробной контаминации кожи.

Эта цель достигается тем, что учитываются видовой состав бактерий кожи, определяемых путем видовой идентификации всех выделенных культур

микроорганизмов с кожи ребенка с идентификацией выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF масс-спектрометрии. В основе данного метода лежит сравнение масс-спектра высоко консервативных рибосомальных белков исследуемых микроорганизмов с масс-спектрами, содержащимися в базе данных NCBI.

На основании разработанного нами способа дети были распределены по степени дисбиотических нарушений кожи. Установлено, что наибольший удельный вес составили дети с 3 степенью микробиологических нарушений (43,7%). Выявлены определенные различия в показателе SCORAD в зависимости от степени микробиологических нарушений. Наибольший средний показатель SCORAD выявлен в группе детей с 4 степенью микробиологических нарушений ($58,3 \pm 5,01$) (Таблица 43).

Таблица 43 - Распределение детей по степени микробиологических нарушений кожи

Степень микробиологических нарушений	Абс.	%	SCORAD
нормоценоз кожи	-	-	-
1 степень	2	2,8	$23,1 \pm 2,5$
2 степень	18	25,3	$29,3 \pm 4,2$
3 степень	31	43,7	$38,6 \pm 5,9$
4 степень	20	28,2	$58,3 \pm 5,01$
Всего	71	100,0	$41,7 \pm 6,7$

Все дети с АтД получали терапию, включающую гипоаллергенные мероприятия, антигистаминные и седативные средства (согласно стандартам оказания медицинской помощи детям, больным АтД). В комплексное лечение детей основной группы для коррекции нарушенного микробиоценоза кожи были включены комбинированные топические стероиды с содержанием антибиотиков и

антимикотиков, назначенных на основании результатов исследования микробиоценоза кожи с идентификацией микроорганизмов методом MALDI-ToF MS (в соответствии с разработанной нами программой для ЭВМ «Индивидуализированный подход к назначению антибактериальной терапии при атопическом дерматите у детей, осложненном вторичным инфицированием», свидетельство о государственной регистрации №2019 666 913 от 17.12.2019). Препараты применялись в соответствии с рекомендациями производителя, изложенными в аннотации.

При использованной нами методике местной терапии положительная динамика кожных проявлений осложненного АтД в основной группе отмечена уже на 2–3 сутки. По окончании курса местной терапии достоверно уменьшилась распространенность жалоб на зуд (со 100,0% до 20,5%), уменьшился удельный вес больных с выраженной гиперемией очагов (со 100,0% до 23,1%), а также с пустулами и мокнутием (с 76,9% до 7,7% и с 64,1% до 2,6%).

В группе сравнения разрешение очагов мокнутия, пустулезных элементов имело место к 7-му дню местной терапии. К окончанию лечения удельный вес больных с данными симптомами сократился с 65,6% до 6,3% и с 81,3% до 12,5% соответственно. У 34,4% больных продолжал беспокоить неинтенсивный ночной зуд, у 40,6% - оставалась не яркая гиперемия очагов. Положительная динамика отмечалась во всех случаях (Таблица 44).

Таблица 44 - Динамика частоты встречаемости основных симптомов АтД

Симптомы	Основная группа (n=71)			Группа сравнения (n=32)		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
Зуд	100,0	20,5	p<0,05	100,0	34,4	p>0,05
Гиперемия	100,0	23,1	p<0,05	100,0	40,6	p>0,05
Пустулы	76,9	7,7	p<0,05	81,3	12,5	p<0,05
Мокнутие	64,1	2,6	p<0,001	65,6	6,3	p<0,05

В процессе наблюдения за пациентами с АтД (до и после проведенной терапии) оценивалась степень влияния заболевания на качество жизни больных с использованием ДДИКЖ. Среднее стартовое значение ДДИКЖ было $24,7 \pm 3,2$ балла, что составило 82,3% от максимального значения ДДИКЖ в 30 баллов.

Примененная нами терапия оказала благоприятное действие на качество жизни больных АтД, и после лечения отмечался регресс показателя ДДИКЖ, особенно в основной группе (Рисунок 13).

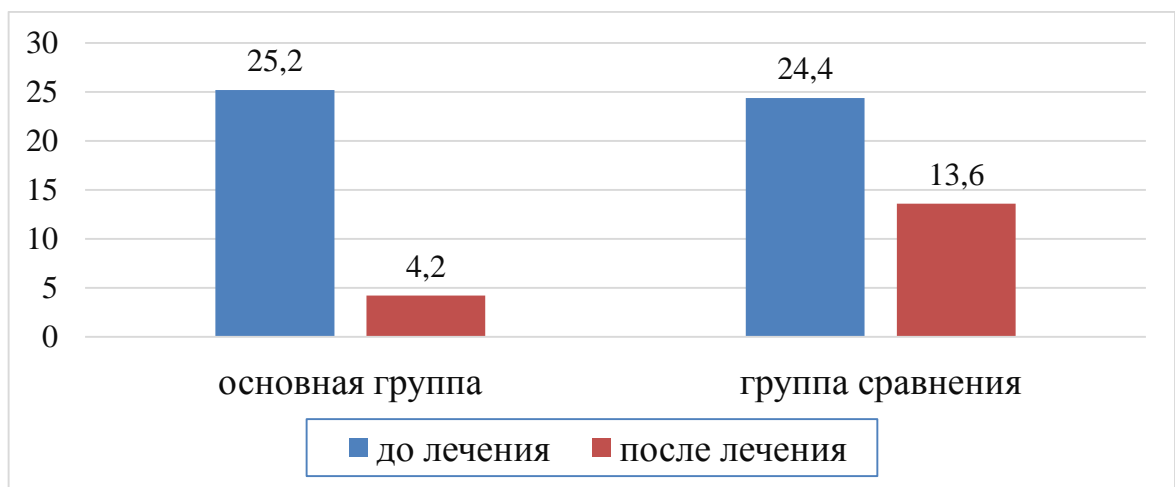


Рисунок 13 - Динамика показателя ДИКЖ у детей с атопическим дерматитом в процессе проведения комплексной терапии (баллы).

Динамику кожного процесса у детей в ходе лечения оценивали с помощью шкалы SCORAD. Дифференцированное применение комбинированных топических стероидов с содержанием антибиотиков и антимикотиков сопровождалось достоверным снижением индекса SCORAD в основной группе в 3,6 раза, с $62,4 \pm 12,9$ до $17,3 \pm 4,4$ ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ показал, что в результате терапии с применением комбинированных топических стероидов с содержанием антибиотиков и антимикотиков, назначенных на основании результатов исследования микробиоценоза кожи с идентификацией микроорганизмов методом MALDI-ToF MS в основной группе было достоверно больше детей с максимальным снижением

индекса SCORAD (положительная динамика). Выраженное улучшение (снижение индекса на $\geq 75\%$) в основной группе отмечалась у 69,2% детей, в группе сравнения - у 24,4% детей ($p < 0,05$). (Таблица 45).

Таблица 45 - Динамика индекса SCORAD у детей с АтД

Показатели	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=32)		p
	абс.	%	абс.	%	
Выраженное улучшение (снижение индекса на $\geq 75\%$)	27	69,2	11	24,4	$p < 0,05$
Улучшение (снижение индекса на 30-74%)	9	23,1	13	40,6	$p > 0,05$
Незначительное улучшение (снижение индекса менее чем на 30%)	3	7,7	8	25,0	$p < 0,01$
Без эффекта (отсутствие динамики индекса)	-	-	-	-	-

Для объективизации оценки эффективности сравниваемых схем лечебных мероприятий применялись методы доказательной медицины.

Конечной оценкой эффективности применяемой схемы лечения стала частота развития благоприятных исходов на основании снижения индекса SCORAD. В таблице 46 отражена в абсолютных цифрах частота снижения индекса SCORAD в основной группе и в группе сравнения.

Таблица 46 - Количество детей с АтД в основной группе и в группе сравнения (изучаемый исход)

Группы детей с АтД	Изучаемый исход		
	благоприятный	неблагоприятный	Всего
Основная группа	36	3	39
Группа сравнения	24	8	32

Согласно полученным при математической обработке результатов данным, ЧБИЛ в основной группе составил $36/39 = 0,92$; ЧБИК в группе сравнения - $24/32 = 0,75$.

На основе значений вспомогательных показателей вторым этапом анализа стал расчет требуемых параметров: $ПОП = (0,92 - 0,75) / 0,75 \times 100\% = 22,7\%$; $ПАП = (0,92 - 0,75) = 0,17$; $ЧБНЛ = 1/ПАП = 1/0,17 = 5,9$; $ОШ = (36/3)/(24/8) = 4,0$.

Представляем клинический случай резистентности к стандартной терапии, включающей топические ГКС, у ребенка с АД средней степени тяжести.

Клинический случай 1. Пациент Н., 11 лет, поступил в Республиканский кожно-венерологический диспансер с жалобами на высыпания на коже, сильный зуд, нарушение сна, раздражительность.

Из анамнеза установлено, что ребенок находится на диспансерном учете по поводу АД с 5 лет. Последние два года отмечается укорочение периодов ремиссии, течение дерматоза постепенно утяжелялось – в периоды рецидивов зуд усиливался, зона поражения увеличивалась.

По месту жительства в течение 6 лет проводилась терапия - антигистаминные (цетиризина дигидрохлорид), ферментные (панкреатин, гемицеллюлоза, ко++мпоненты желчи) препараты, сорбенты (смектит диоктаэдрический, полиметилсилоксана полигидрат), гипоаллергенная диета, ограничение триггерных факторов. Наружно последовательно использовались различные топические ГКС – мометазона фураат 0,1%, метилпреднизолона ацепонат 0,1%, бетаметазона валерат 0,1%.

При лечении последнего обострения положительной динамики не отмечалось, состояние кожных покровов ухудшалось, в значительной мере страдало самочувствие, ребенок направлен на стационарное лечение.

При поступлении отмечено поражение кожи распространенного характера. Кожа на ощупь сухая, шероховатая. На коже шеи, локтевых сгибах, подколенных ямок имеются очаги инфильтрации с гиперемией, лихенификацией, с папулами и эскориациями (Рисунок 14). На момент осмотра пациента беспокоил сильный зуд.

Показатель индекса SCORAD составил 48 баллов.



Рисунок 14 - Больной Н., 11 лет (атопический дерматит, стадия обострения).

В общем анализе крови отмечается эозинофилия (15%), общий анализ мочи – без особенностей, по результатам ИФА – IgE повышен (591,3 МЕ/мл).

Учитывая развившуюся за последние 2 года резистентность к терапии ГКС, решено провести исследование состава микрофлоры кожи с идентификацией выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS. Получены следующие результаты: *Candida guilliermondii* – 10^3 КОЕ/г, *Enterococcus faecalis* – 10^3 КОЕ/г, *Staphylococcus haemolyticus* – 10^3 КОЕ/г, *E. coli* – 10^4 КОЕ/г, *S. aureus* – 10^3 КОЕ/г.

Выставлен диагноз: атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма с лихенизацией, 3 степень микробиологических нарушений.

Учитывая полученные результаты, врачебным консилиумом было назначено наружное лечение комбинированным препаратом, включающим топический ГКС 0,05%, антибиотик (аминогликозид) 0,1% и противогрибковое средство 1% два раза в день в течение 10 дней. На участки экскориации наносилось антисептическое средство (1% раствор метиленового синего). Далее был назначен топический ингибитор кальциневрина - мазь такролимус 0,03% два раза в день в течение 14 дней с последующим переходом на проактивную терапию такролимусом два раза в неделю на участки кожи, поражаемые при обострении.

На пятый день лечения наружным комбинированным топическим ГКС отмечалась положительная динамика. В очагах поражения исчезла гиперемия, папулы упустились, зуд значительно уменьшился. К выписке (14-й день лечения такролимусом) у пациента в очагах сохранились сухость, лихенификация и единичные папулы, зуд не беспокоил (Рисунок 15).



Рисунок 15 - Больной Н., 11 лет (атопический дерматит, после лечения).

Таким образом, нарушенный микробиоценоз кожи играет особую роль в поддержании кожного воспаления при АТД. Результаты проведенных бактериологических исследований с идентификацией выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS позволили выявить у детей с АТД значимые изменения, как в количественном, так и в качественном составе микробиоценоза кожи. Осложненное бактериальной и грибковой флорой течение АТД, не проявляющееся визуально видимыми очагами пиодермии и микотической инфекции, усугубляет течение АТД, обуславливает рефрактерность к традиционным схемам лечения. Разработанный нами способ определения степени дисбиотических нарушений кожи у детей позволил провести индивидуальный подбор терапии с учетом степени микробной контаминации кожи, что привело к снижению степени выраженности кожных проявлений АТД и уменьшению значений индекса SCORAD в большей степени, чем при применении стандартной

схемы. Математически рассчитана высокая клиническая эффективность комплексного лечения АтД с включением комбинированных топических стероидов с содержанием антибиотиков и антимикотиков по сравнению со стандартным лечением, которая составила по показателям ПОП=22,7%; ПАП=17,0%; ЧБНЛ=5,9; ОШ=4,05.

Полученные данные указывают на целесообразность комплексного лечения детей с АтД тяжелой степени, осложненного вторичным инфицированием кожи с применением комбинированных топических стероидов с содержанием антибиотиков и антимикотиков, назначенных на основании результатов исследования микробиоценоза кожи методом MALDI-ToF MS.

5.3 Эффективность комплексной последовательной наружной терапии АтД с последующей проактивной поддерживающей терапией и добавлением увлажняющих средств

Под нашим наблюдением находилось 83 ребенка с подтвержденным диагнозом АтД среднетяжелой и тяжелой степени возрасте от 2 до 12 лет, из числа которых 37 (44,6%) мальчиков и 46 (55,4%) девочек. На момент начала исследования все пациенты находились в фазе обострения кожного процесса с активными проявлениями в виде гиперемии, отечности, наличием воспалительных папул и эскориаций распространенного характера. У детей преобладала эритематозно-сквамозная с лихенизацией клиническая форма АтД (86,8%) без выраженной экссудации в очагах высыпаний и наличия вторичной инфекции кожи.

Кожный процесс у 41 (49,4%) ребенка проявлялся преимущественно на сгибательных и разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей в виде ограниченных очагов поражения, распространенный характер поражения отмечался у 42 (50,6%) пациентов. При этом в кожный синдром характеризовался шелушением, трещинами, отечностью, эритемой, мокнутием, инфильтрацией, лихенификациями. Основными жалобами пациентов были сухость, зуд и жжение

кожи, преимущественно в ночное время, нарушение сна, выраженные в различной степени.

Всем пациентам назначали стандартную системную и местную ступенчатую терапию: метилпреднизолона ацепонат + керамиды (комфодерм К) 1 раз в сутки в течение пяти дней, далее - ингибитор кальциневрина в виде мази такролимус (такропик 0,03%) тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в день в течение двух недель. Системная терапия включала гипосенсибилизирующие и антигистаминные препараты в возрастной дозировке. Исключалось системное применение ГКС, иммунодепрессивных средств, физиотерапии.

При выписке из стационара больным в период наступившей ремиссии было предложено продолжить наружную терапию 0,03% мазью такролимус (два раза в неделю на участки бывших и возникающих в период обострения очагов поражения) и кремом Сенсадерм (ежедневно не менее двух раз в день, в том числе после каждого мытья или купания, с нанесением на области обычных очагов локализации высыпаний в течение 12 месяцев. На этом этапе из числа пациентов были выделены следующие группы: основная (46 детей), родители которых согласились с предложенной схемой и группа сравнения (37 детей), где родители детей отказались от дальнейшей проактивной терапии АтД.

Для объективной оценки степени тяжести клинических проявлений АтД и эффективности проводимой терапии у всех наблюдаемых детей при поступлении в стационар, после окончания стационарного лечения и через 12 месяцев после выписки из стационара проводился клинический мониторинг и контроль состояния кожных покровов больных, включающий определение специализированного индекса SCORAD. Изучалось влияние заболевания на качество жизни пациентов с использованием опросника ДДИКЖ.

Изучение эффективности применения комплексной терапии проводилось с использованием специальных неинвазивных инструментальных методов исследования – определение уровня увлажненности кожи, ОКТ и УЗИ при поступлении в стационар, при выписке из стационара и через 12 месяцев после

выписки из стационара (в основной группе - через 12 месяцев после окончания проактивной терапии, в контрольной группе - через 12 месяцев после выписки из стационара без применения проактивного топического лечения).

После стационарного лечения у всех детей отмечалось выраженное клиническое улучшение (исчезновение или почти полное исчезновение воспалительных проявлений дерматоза). В частности, отмечалось уменьшение выраженности эритемы, папулезных высыпаний, инфильтрации в очагах воспаления, уменьшение зуда, экссудации.

До начала терапии показатель SCORAD фиксировался в пределах от 26,5 до 65,5 балла и составлял в среднем $51,7 \pm 6,7$ балла. При этом площадь высыпаний (А) в среднем соответствовала $33,4 \pm 2,9\%$; среднее значение суммарной тяжести симптомов (В) - $18,3 \pm 3,0$ балла; средняя оценка зуда и нарушений сна (С) - $17,7 \pm 2,6$ балла. После стационарного лечения клиническое выздоровление наступило у 33 больных (39,8%), значительное улучшение – у 27 (32,5%), улучшение – у 23 больных (27,7%). Ухудшение состояния на фоне терапии не отмечалось ни у одного пациента. Индекс SCORAD при выписке из стационара уменьшился в 3,6 раза (Таблица 47).

Таблица 47 - Динамика средних показателей SCORAD в процессе наблюдения

Этап исследования	Основная группа (n=46)	Группа сравнения (n=37)	Достоверность различия
При поступлении в стационар	$52,8 \pm 3,01$	$49,1 \pm 2,24$	$p > 0,05$
При выписке из стационара	$6,7 \pm 1,10$	$8,1 \pm 1,20$	$p > 0,05$
Через 12 месяцев	$2,3 \pm 0,25$	$7,5 \pm 1,70$	$p < 0,05$

Согласно полученным данным, среднее значение индекса SCORAD к концу стационарного лечения достоверно снизилось в обеих группах ($p < 0,01$). В группе,

получавшей наружную проактивную терапию в виде мази такролимус в течение 12 месяцев происходило дальнейшее снижение индекса SCORAD и к концу наблюдения различия между основной группой и группой сравнения были достоверны ($p < 0,05$). В группе сравнения индекс SCORAD сохранился примерно на уровне значений при выписке из стационара ($8,1 \pm 1,20$ и $7,5 \pm 1,70$ соответственно). Клинически в группе сравнения у детей сохранялась сухость кожи, лихенификация, беспокоил незначительный зуд.

В течение 12 месяцев наблюдения в основной группе не отмечалось ни одного случая обострения АТД, в тоже время в группе сравнения у 13 детей (35,1%) за этот период отмечались рецидивы заболевания.

Через 12 месяцев проактивной терапии такролимусом и эмоленом Сенсадерм в основной группе индекс SCORAD был в 3,3 раза ниже, чем в группе сравнения ($2,3 \pm 0,25$ и $7,5 \pm 1,70$ соответственно, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ показал, что в результате проактивной терапии в основной группе было достоверно больше детей с максимальным снижением индекса SCORAD (положительная динамика). Сниженный индекс на $\geq 75\%$ через 12 месяцев по сравнению с показателем при поступлении в стационар в основной группе сохранялся у 73,9% детей, в группе сравнения - у 16,2% детей ($p < 0,05$). (Таблица 48).

Таблица 48 - Динамика индекса SCORAD у детей с АТД

Показатели	Основная группа (n=46)		Группа сравнения (n=37)		p
	абс.	%	абс.	%	
Выраженное улучшение (снижение индекса на $\geq 75\%$)	34	73,9	6	16,2	$p < 0,05$
Улучшение (снижение индекса на 30-74%)	10	21,7	19	51,4	$p < 0,05$
Незначительное улучшение (снижение индекса менее чем на 30%)	2	4,4	12	32,4	$p < 0,01$
Без эффекта (отсутствие динамики индекса)	-	-	-	-	-

Конечной оценкой эффективности применяемой схемы лечения стала частота развития благоприятных исходов на основании индекса SCORAD. В таблице 49 отражена в абсолютных цифрах частота снижения индекса SCORAD после 12 месяцев наблюдения с применением проактивной терапии по сравнению с отсутствием проактивной терапии.

Таблица 49 - Количество детей с АтД в основной группе и в группе сравнения (изучаемый исход)

Группы детей с АтД	Изучаемый исход		
	благоприятный	неблагоприятный	Всего
Основная группа	44	2	46
Группа сравнения	25	12	37

Согласно этим данным, ключевые показатели эффективности вмешательства составляют: ЧБИЛ=0,96; ЧБИК=0,68; ПОП=41,2%; ПАП=0,28%; ЧБНЛ=3,6; ОШ=10,5.

В процессе комплексной наружной проактивной терапии в течение 12 месяцев была проведена оценка степени влияния заболевания на качество жизни детей с использованием ДИКЖ. Среднее стартовое значение ДИКЖ $21,1 \pm 3,2$ балла (70,3% от максимального значения ДИКЖ в 30 баллов). При оценке взаимосвязи ДИКЖ и выраженности клинических проявлений была установлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы ($K_{\text{корр}}=0,52$), то есть с увеличением значения ДИКЖ отмечали увеличение показателя SCORAD.

В процессе лечения отмечался регресс показателя ДИКЖ, динамика которого отличалась в зависимости от применения поддерживающей терапии (Рисунок 16).

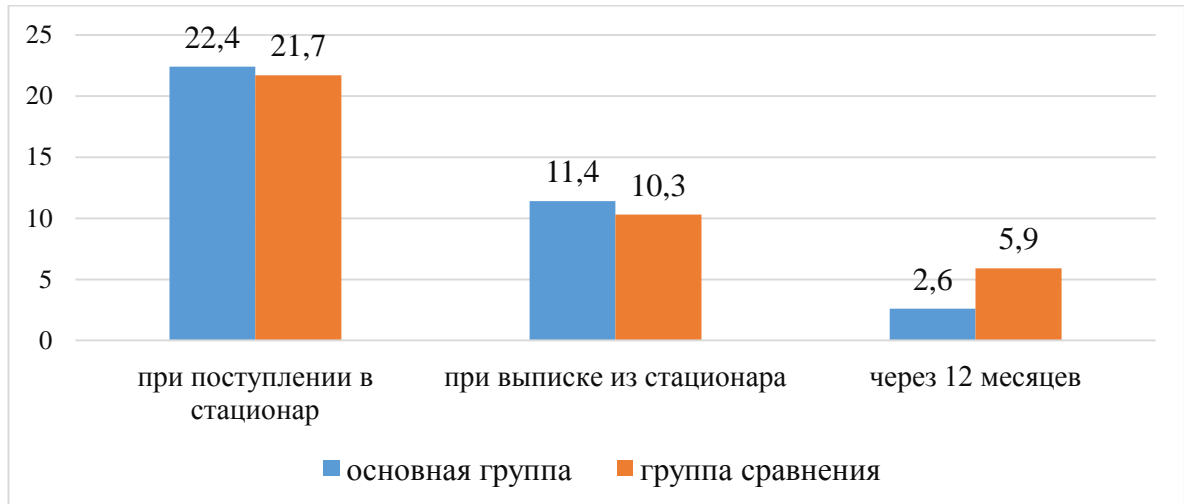


Рисунок 16 - Динамика показателя ДИКЖ у детей с атопическим дерматитом в процессе терапии.

В основной группе показатель снизился с 22,4 балла в острый период до 2,6 балла через 12 месяцев применения проактивной терапии ($p < 0,001$). По сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения он был меньше в 2,3 раза ($p < 0,05$).

Наглядный результат эффективности примененной схемы комплексного проактивного лечения детей в стадии ремиссии показало и изменение степени гидратации кожи (Рисунок 17). В основной группе после стационарного лечения показатель корнеометрии увеличился с $18,7 \pm 1,21$ ед. до $42,8 \pm 5,21$ ед. (прирост показателя составил 128,2% от исходных значений), а через 12 месяцев проактивного лечения достиг $67,2 \pm 6,9$ ед. (прирост показателя составил 259,3%). В группе сравнения при увеличении показателя к концу стационарного лечения с $18,2 \pm 1,35$ до $33,1 \pm 4,28$ ед., через 12 месяцев наблюдения показатель находился на уровне $29,9 \pm 3,9$ ед., что соответствует клиническим проявлениям АД в виде сухости кожи и периодическому появлению зуда.

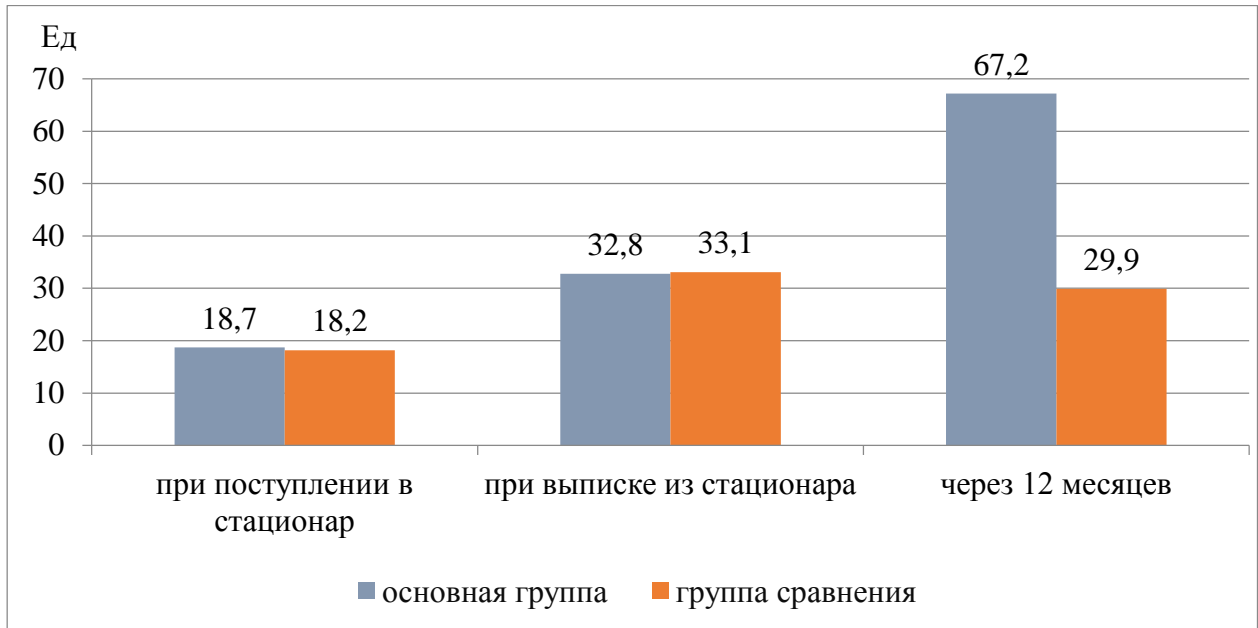


Рисунок 17 - Динамика показателей корнеометрии у больных атопическим дерматитом в процессе терапии.

Анализ ОКТ-изображений очагов поражения кожи при АД в период обострения у всех детей позволил регистрировать увеличение высоты 1-го и 2-го слоев, уменьшение контраста между 2-м и 3-м слоями, значительное ослабление сигнала в пределах 3-го слоя, увеличение высоты и неоднородность 4-го слоя, уменьшение четкости границы между 4-м и 5-м слоями. Выявленные изменения параметров ОКТ-изображения морфологически соответствуют проявлениям гиперкератоза, акантоза, отека эпидермиса, воспаления дермы (Рисунок 18).

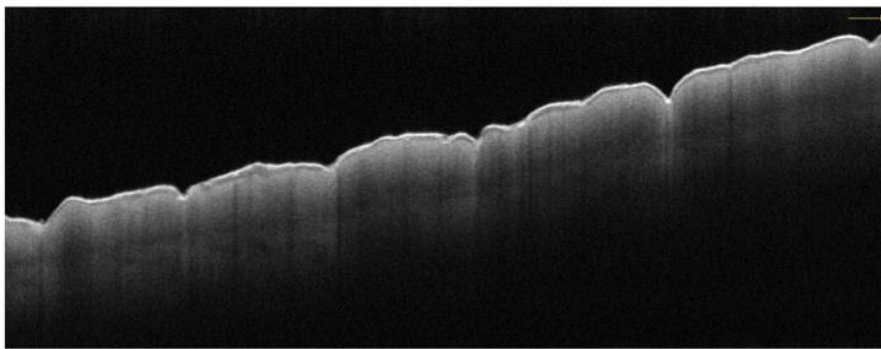


Рисунок 18 - ОКТ-изображение очага атопического дерматита у больного в стадии обострения.

У больных АтД при выписке из стационара результаты повторного исследования демонстрировали признаки положительной динамики ОКТ-изображений, которые заключались в уменьшении высоты и неравномерности 2-го слоя, увеличении яркости и однородности 3-го слоя, уменьшении высоты 4-го слоя, что свидетельствовало об уменьшении выраженности гиперкератоза и воспалительной реакции (Рисунок 19).

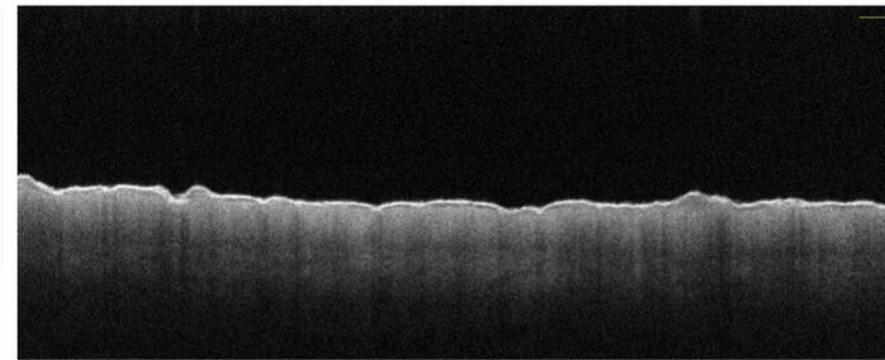


Рисунок 19 - ОКТ-изображение очага атопического дерматита у больного после стационарного лечения.

Через 12 месяцев после стационарного лечения и последующей проактивной терапии такролимусом и увлажняющим средством у детей основной группы на ОКТ-изображении сохранялись признаки нормализации ОКТ-картины: уменьшение высоты первого и второго слоев, увеличение высоты третьего слоя и увеличении глубины полезного сигнала, что соответствовало положительной клинической картине у пациентов этой группы (Рисунок 20).

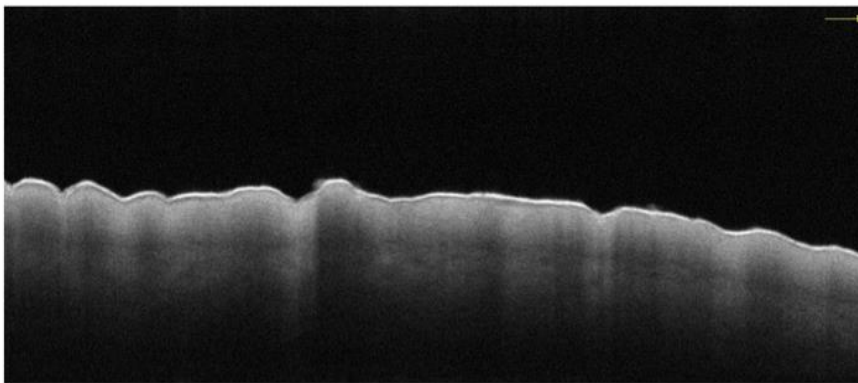


Рисунок 20 - ОКТ-изображение очага атопического дерматита у больного основной группы через 12 месяцев проактивной терапии.

У детей группы сравнения через 12 месяцев после стационарного лечения (без проактивной терапии) на ОКТ-изображении наблюдались морфологические отличия, которые проявлялись в увеличении толщины 1-го и 2-го слоев, уменьшении интенсивности сигнала в пределах 3-го слоя, увеличении интенсивности сигнала 4-го слоя, что соответствовало признакам гиперкератоза и инфильтрации и свидетельствовало о наличии субклинического воспаления (Рисунок 21).

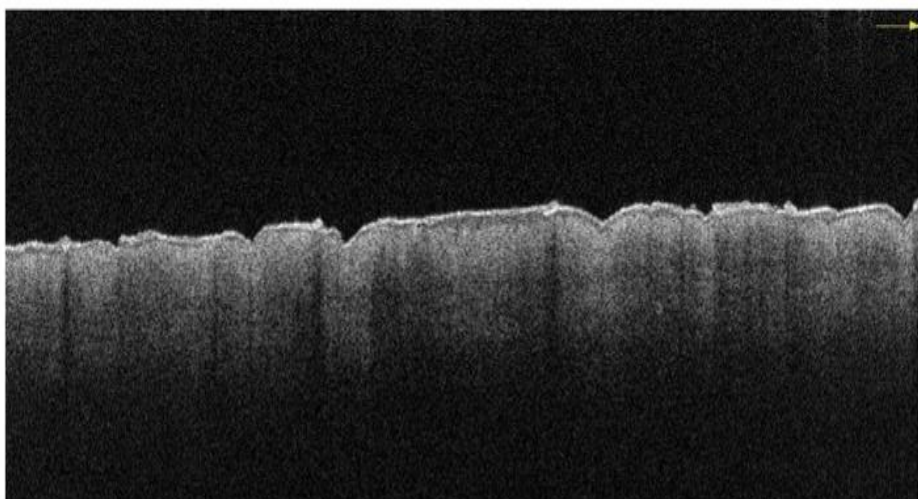


Рисунок 21 - ОКТ-изображение очага атопического дерматита у больного группы сравнения через 12 месяцев после стационарного лечения.

При обследовании детей с АтД в остром периоде с помощью УЗИ отмечался утолщенный эхогенный эпидермис в виде прерывистой полосы с неровным наружным и крупнобугристым внутренним контурами. Дерма была представлена в виде сильно утолщенного гипоэхогенного слоя, что связано с острым воспалительным процессом (Рисунок 22).

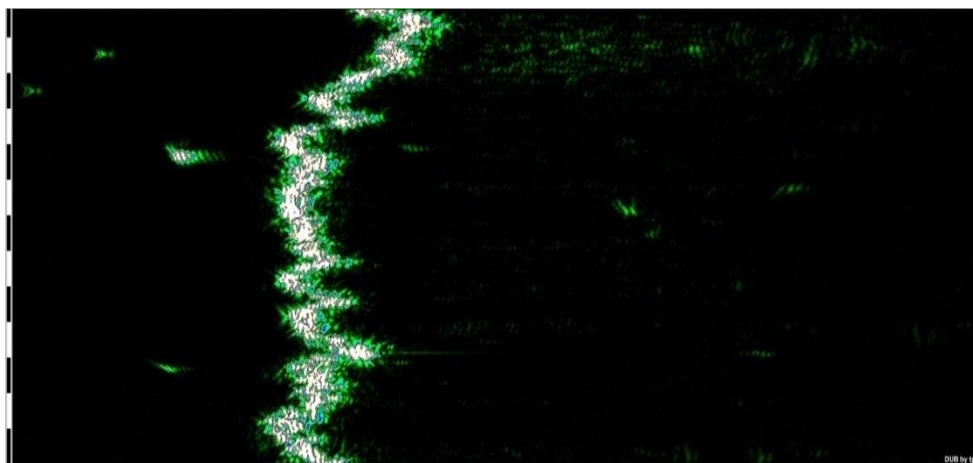


Рисунок 22 - Эхограмма кожи ребенка с АтД в стадии обострения.

Утолщение кожи за счет эпидермиса и дермы и увеличение эхогенности эпидермиса у детей в остром периоде АтД являлись проявлениями гипер и паракератоза, акантоза, очагового спонгиоза [85], которые обуславливали неоднородность ткани на фоне отека.

Перед выпиской из стационара у детей с АтД УЗИ картина кожи была следующей: эпидермис визуализировался в виде узкой гиперэхогенной полосы, с несколько неровным наружным контуром. Дерма визуализировалась как неоднородная структура с повышением ее эхогенности, что свидетельствовало об уменьшении отёка и воспалительной инфильтрации по сравнению с периодом обострения (Рисунок 23).

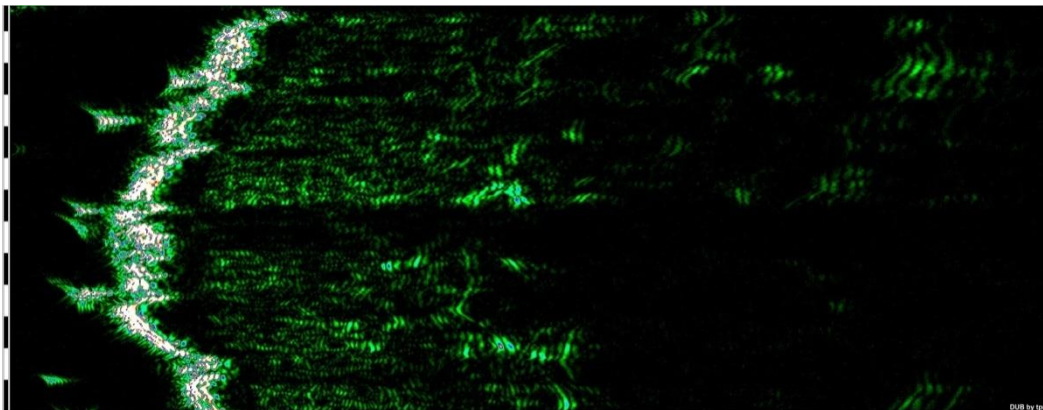


Рисунок 23 - Эхограмма кожи ребенка с АтД после стационарного лечения.

УЗИ картина кожи через 12 месяцев с проактивной терапией была идентична ее нормальной морфологической картине. Эпидермис визуализировался в виде узкой гиперэхогенной полоски, а слой дермы был представлен в виде полоски повышенной эхогенности однородной структуры (Рисунок 24).

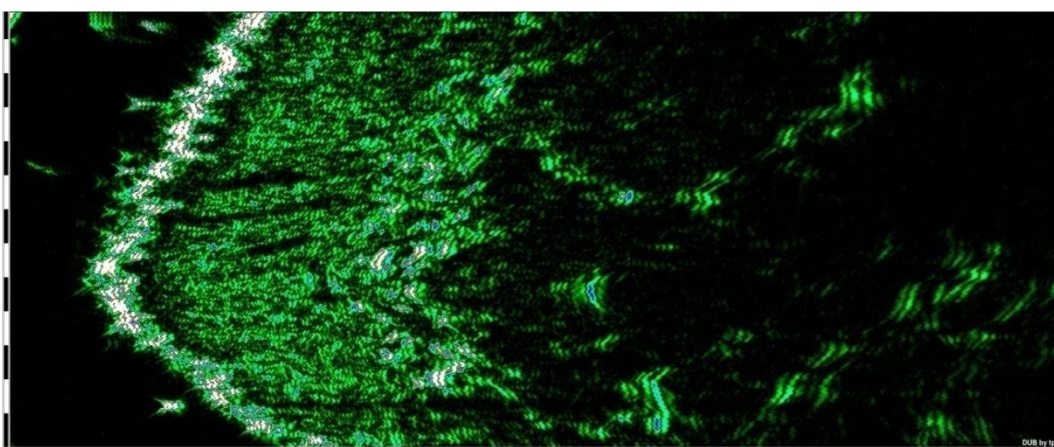


Рисунок 24 - Эхограмма кожи ребенка с АтД основной группы через 12 месяцев проактивной терапии.

Через 12 месяцев без проактивной терапии УЗИ картина была следующей: отмечен умеренно утолщенный эпидермис, который визуализировался в виде узкой эхогенной полоски. Неоднородная структура дермы представлена в виде полоски умеренной эхогенности, что подтверждало наличие субклинического воспаления при визуально видимом улучшении кожного процесса (Рисунок 25).

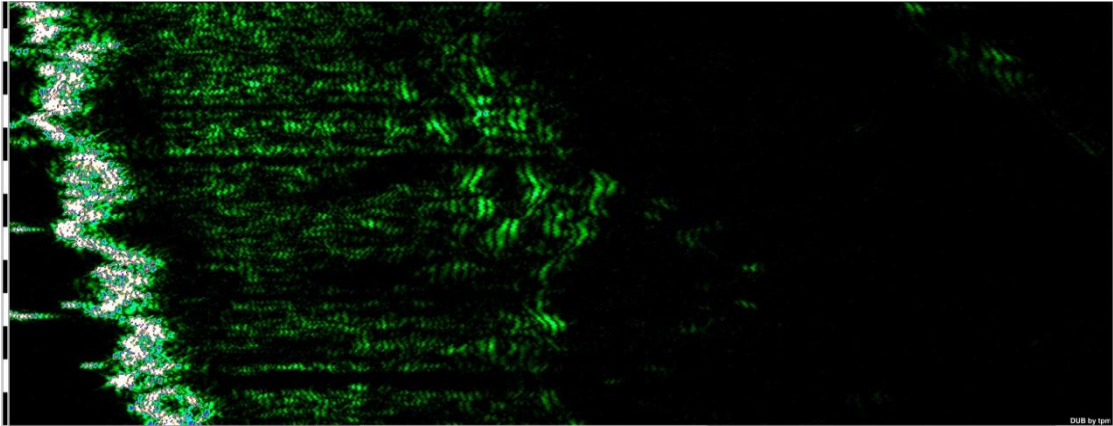


Рисунок 25 - Эхограмма кожи ребенка с АтД группы сравнения через 12 месяцев после стационарного лечения.

Таким образом, нами получены результаты неинвазивных инструментальных методов исследования кожи, свидетельствующие о наличии сохранности субклинического воспаления у детей с АтД в стадии ремиссии, что подтверждает мнение других исследователей [153; 196; 217].

В ходе наблюдения за пациентами в динамике у всех детей был отмечен положительный эффект действия комплексной наружной проактивной терапии в период ремиссии с применением эмолента, выраженный в значительном улучшении общего состояния пациентов, уменьшении эритемы и отека, количества и площади распространенности высыпаний. Уменьшилась сухость кожи и зуд, восстановились процессы кератинизации. Комплексное применение крема «Сенсадерм» и мази «Такропик» позволило предотвратить повторное возникновение сухости кожи, шелушения, трещин, зуда и присоединения вторичной инфекции у детей. В течение 12 месяцев наблюдения не отмечалось ни одного случая обострения АтД. Препарат «Сенсадерм» оказывал успокаивающее, смягчающее, противовоспалительное воздействие на кожу, при этом у больных в процессе лечения не было отмечено отрицательных проявлений воздействия, лишь у 4 пациентов в первые дни проактивного лечения с эмолентами отмечались субъективные признаки в виде незначительного зуда, что не потребовало отмены

препаратов.

Для демонстрации эффективности примененной схемы комплексного лечения АД у детей представляем наши клинические наблюдения.

Клинический случай 1.

Пациентка А., 3,5 года, поступила с жалобами на распространенные высыпания на коже, сильный зуд, сухость кожи. Впервые высыпания возникли в 6 мес. Неоднократно находилась на стационарном лечении в различных учреждениях. При осмотре – диффузная сухость, шелушение кожи, очаги эритемы и лихенификации кожи локтевых и подколенных ямок, расчесы и папулы на шее, предплечьях, животе и бедрах (Рисунок 26).



Рисунок 26 - АД у девочки 3,5 лет, до лечения.

Выставлен диагноз: атопический дерматит *эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, тяжелая степень, стадия обострения*. Значение индекса SCORAD составило 57,2 балла, показатель по опроснику ДИКЖ – 24,1 балла, показатель корнеометрии – 17,6 ед.

Было назначено лечение: крем комфодерм К 1 раз в день в течение 5 дней, далее мазь такропик 0,03% тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в день в течение 2 недель. После окончания стационарного лечения отмечено выраженное улучшение, значительное уменьшение площади высыпаний, интенсивности зуда. Значение индекса SCORAD составило 27,2 балла. В дальнейшем рекомендовано

нанесение мази такропик 0,03% 2 раза в неделю и увлажняющего средства крема Сенсадерм в течение 12 месяцев в качестве проактивной терапии для снижения вероятности обострения АтД, соблюдение диеты. Через 12 месяцев проактивного лечения индекс SCORAD снизился до 10,1 балла, ДИКЖ – до 9 баллов, показатель корнеометрии повысился до 47,2 ед. (Рисунок 27).



Рисунок 27 - АтД у девочки 3,5 лет, через 12 месяцев после проактивного лечения.

Клинический случай 2. Пациент С., 11 лет, поступил на стационарное лечение с жалобами на распространенные высыпания на коже, сильный зуд, сухость кожных покровов. Клинические признаки АтД беспокоят с 4 лет. При осмотре – диффузная сухость, шелушение кожи, очаги эритемы, лихеноидные папулы. На лице отмечаются эритема, расчесы, шелушение. Выставлен диагноз – атопический дерматит, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, средней тяжести, стадия обострения. Индекс SGORAD составил 36,9 баллов, ДИКЖ – 21,8 баллов, показатель корнеометрии – 17,5 ед. (Рисунок 28).



Рисунок 28 - АтД у мальчика 11 лет, до лечения.

Ребенку было назначено комплексное лечение в виде крема комфодерм К 1 раз в день в течение 5 дней, затем мазь такропик 0,03% тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в день в течение 2 недель.

На фоне лечения отмечался положительный эффект в виде разрешения эритемы, папулезных высыпаний, уменьшения выраженности лихенизации, снижения интенсивности зуда. Значение индекса SCORAD при выписке из стационара составило 18,3 балла. В дальнейшем в качестве проактивной терапии назначено нанесение мази такропик 0,03% 2 раза в неделю в течение 12 месяцев, соблюдение диеты, применение эмоленгов.

Через 12 месяцев назначенного лечения значение индекса SCORAD снизилось до 6,8 балла, ДИКЖ – до 7 баллов, повышение показателя корнеометрии составило 45,9 ед. (Рисунок 29).



Рисунок 29 - АтД у мальчика 11 лет, после лечения.

Целью такой поддерживающей терапии является профилактика рецидивов путем постоянного контроля за субклиническим воспалением кожи, даже после купирования симптомов рецидива АтД.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости комплексной проактивной терапии АтД у детей в виде последовательного применения крема комфодерм К и мази такропик 0,03%. Применение 2 раза в неделю мази такропик (проактивная терапия) в период ремиссии (с нанесением на области обычной локализации высыпаний) в течении длительного времени является необходимой мерой в качестве проактивной терапии, позволяет значительно снизить частоту и тяжесть обострений АтД и обеспечивает длительный контроль заболевания. Использование современных эмолентов, направленных на коррекцию нарушений эпидермального барьера является патогенетически обоснованным. Эффективность использования мази Такропик и крема Сенсадерм было доказано в ходе клинического исследования, результатом лечения явилась положительная трансформация клинической картины заболевания, что достоверно подтверждалось результатами обработки полученных значений SCORAD и ДИКЖ. Расширение арсенала топических средств и возможностей их использования с учетом стадии заболевания остается одной из перспективных направлений в терапии АтД.

Оценка выраженности патоморфологических изменений в очагах воспаления с помощью неинвазивных методов диагностики (корнеометрии, ОКТ и УЗИ кожи) позволяет обеспечивать более надежный контроль заболевания как в процессе лечения, так и в период ремиссии, проводить коррекцию терапии в различные стадии заболевания, что обуславливает персонифицированный подход к пациентам.

Таким образом, алгоритм лечения ребенка с АД заключается в следующем.

1. При обращении ребенка за медицинской помощью проводится сбор анамнеза и объективное обследование. На основании критериев тяжести заболевания оценивается клинический статус больного с использованием балльной оценки специализированного индекса SCORAD.

2. Проводится элиминация пищевых и иных аллергенов, триггеров, минимизация лекарственной нагрузки и противопаразитарная терапия.

3. Проводится исследование уровня увлажненности кожи методом корнеометрии. При выявлении умеренной сухой (от 30 до 45 ед.) и сухой кожи (ниже 30 ед.) добавляются эмоленты, ежедневно не менее двух раз в день, на области обычных очагов локализации высыпаний.

4. Для объективизации морфологической картины кожи и разработки дальнейшей тактики лечения применяются методы ОКТ и УЗИ кожи. При выявлении:

- субклинического воспаления в стадии ремиссии назначается ТИК – проактивная поддерживающая терапия ингибиторами кальциневрина (мазь Такролимус, два раза в неделю на участки бывших и возникающих в период обострения очагов поражения, до 12 месяцев).

- признаков острого воспаления назначается местная ступенчатая терапия: ТГКС метилпреднизолона ацепонат+керамиды (Комфодерм К, 1 раз в сутки в течение 5 дней), далее – ТИК-курсом (мазь Такролимус, тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в день, в течение 2 недель), далее ТИК – проактивная поддерживающая терапия (мазь Такролимус, два раза в неделю на

участки бывших и возникающих в период обострения очагов поражения, до 12 месяцев).

5. Для оценки функциональной активности ЖКТ проводится копрологическое исследование. На основании данных копрограммы назначаются ферменты (панкреатин, гемицеллюлоза, компоненты желчи).

6. Для выявления ГИА проводится определение уровня EDN в кале, при повышении уровня EDN назначается комплексная терапия, включающая сорбенты, антигистаминные препараты, пробиотики.

7. Микробиологический метод исследования качественного и количественного состава просветной микрофлоры кишечника с идентификацией всех выделенных микроорганизмов с использованием MALDI-ToF MS. При выявлении:

- изменений в составе облигатной микрофлоры назначаются пробиотики курсом (учитывая видовой состав бифидо- и лактобактерий).
- увеличенного содержания условно-патогенной микрофлоры в составе микробиоты кишечника назначаются кишечные антисептики/фаги (Бактисубтил, Нифуроксазид) / (секстафаг, бактериофаг клебсиелл и др.) с дополнением курса пробиотиков (с учетом видового состава бифидо- и лактобактерий).

8. При хроническом рецидивирующем АтД, осложненном вторичным инфицированием, проводится исследование микробиоценоза кожи с идентификацией всех выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS. На основании выявленного видового состава микрофлоры и степени микробной контаминации кожи назначается:

- терапия с применением ТКС низкой/средней/высокой силы
- терапия с применением комбинированных ТКС с содержанием антибиотиков и антимикотиков.

При тяжелом персистирующем течении АтД, не поддающегося коррекции, назначается исследование показателей врожденного гуморального иммунитета методом ИФА: определение HBD2, CCL24, TLR-2, TSLP, ITGA4, ITGB7, CCR3, SE

в крови, в кале и в слюне, sIgA в кале и в слюне, лизоцим в кале и в слюне. При выявлении уровня показателей (в сыворотке крови TLR-2 – 10,24 нг/мл и выше, TSLP – 22,64 пг/мл и выше, ITGA4 – 4,6 нг/мл и выше, ITGB7 – 17,2 нг/мл и выше, CCL24 – 912,7 пг/мл и выше, CCR3 – 16,6 нг/мл и выше, HBD2 – 23,1 пг/мл и ниже, SE – 3,7 нг/мл и выше), в слюне (SE – 13,9 нг/мл и выше, sIgA – 230,5 нг/мл и ниже, лизоцима – 0,25 нг/мл и ниже), в кале (SE – 4,39 нг/мл и выше, sIgA – 175,5 и ниже, лизоцима – 4,79 нг/мл и ниже) назначаются системные иммуносупрессоры – циклоспорин А (в дозе 3-5 мг/кг в день) или азатиоприн (в дозе 2,5 мг/кг в день) или, при неэффективности циклоспорина А, метотрексат (в дозе от 10 мг в неделю с постепенным снижением до 2,5 мг в неделю в течение 12 недель).



Схема 1 - Алгоритм диагностики и лечения атопического дерматита у детей

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническое течение аллергического воспаления кожи и вовлечение в патологический процесс многих органов и систем при АтД создают значительные трудности в лечении больных. В настоящее время продолжается изучение патогенетических механизмов АтД, воздействие на которые позволило бы повысить эффективность терапии. Мультифакториальная природа АтД позволяет предположить, что значительную роль в его патогенезе играют как локальные процессы в кожных покровах с привлечением иммунокомпетентных, эпителиальных клеток и синтезируемых ими цитокинов, так и системные изменения, затрагивающие весь организм и связанные с общими иммунорегуляторными факторами. Внимание привлекает проблема точной видовой характеристики биотопов кожи и кишечника при АтД, которая на сегодняшний день стала технически достижима с помощью метода MALDI-ToF MS.

Исследованиями многих авторов созданы предпосылки для углубленного изучения иммунологических факторов, характеризующих ответ на микробные агенты у детей с АтД, разработки дифференцированного подхода к диагностике и лечению АтД с учетом микробной контаминации кожи и кишечника, состояния кожного покрова по данным ОКТ и УЗИ кожи.

В связи с этим нами определена цель исследования: разработать комплексный подход к диагностике и лечению АтД у детей с учетом морфологии кожного покрова, микробиоценоза кожи и кишечника и показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета, обеспечивающий повышение эффективности терапии обострений и профилактику прогрессирования заболевания.

Для реализации поставленной цели нами проведено обследование 326 детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с установленным диагнозом АтД. Контрольную группу составили 109 условно-здоровых детей соответствующего возраста 1-2 групп здоровья.

При изучении анамнестических данных нами выявлено, что дебют АтД чаще

всего регистрировался на первом году жизни (66,8%), при этом фактически у каждого второго из них – в первые три месяца, а клиническими признаками являлись шелушение щек и гиперемия. Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям наблюдалась у 295 детей (89,3%), из них аллергия у матери встречалась в 104 случаях (35,3%), аллергия у отца – в 134 случаях (45,4%), аллергия у обоих родителей – в 57 случаях (19,3%).

Среди экзогенных факторов, вызвавших манифестацию клинических проявлений АтД, на первом месте находятся продукты питания (54,3%), на втором – лекарственные препараты (22,1%), причинами обострения АтД так же чаще всего назывались погрешности в питании (37,9%).

Анализ частоты выявления сопутствующих заболеваний показал, что среди детей с АтД чаще всего выявляются заболевания ЖКТ (72,1%), на втором месте - аллергические заболевания (54,9%), что достоверно чаще, чем в контрольной группе. При исследовании паразитозы были выявлены у 17,2% детей с АтД и 5,9% здоровых (различия достоверны $p < 0,05$). В структуре паразитарных инвазий чаще всего определялся энтеробиоз (55,6%), реже лямблиоз – (16,8%), аскаридоз (8,1%). В каждом 10-м случае (10,2%) после лабораторно-инструментального обследования выявлялась гастроинтестинальная форма аллергии (аллергический проктосигмоидит, энтеропатия).

Для выявления частоты гастроинтестинальной формы аллергии у детей с АтД было проведено определение уровня EDN в кале у 96 детей с АтД и у 44 детей из контрольной группы. Средняя концентрации EDN в копрофильtrate детей с АтД составила 142,3 нг/мл [95% ДИ 118,3-184,8], в группе контроля – 91,8 нг/мл [95% ДИ 75,8-107,8]. Повышение уровня EDN выше верхнего порога доверительного интервала расценивалось нами как свидетельство гастроинтестинальной формы аллергии.

В соответствии с задачами исследования по изучению видовой характеристики микробиоценоза кожи и кишечника у детей с АтД пациенты подверглись микробиологическому исследованию кожи и кишечника с

идентификацией всех выделенных культур методом MALDI-ToF MS.

Преобладающей группой микроорганизмов кожи у детей обеих групп были стафилококки – представители нормальной микрофлоры человека, но необходимо отметить, что среди детей с АтД *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* и *Streptococcus salivarius* встречались достоверно реже, чем среди условно-здоровых детей. На втором месте по частоте встречаемости в обеих группах были различные представители рода *Acinetobacter* – облигатные обитатели кожи и слизистых оболочек, а на третьем месте - у детей с АтД были *Streptococcus salivarius*, а среди детей контрольной группы – *Corynebacterium coylae*.

Условно-патогенные микроорганизмы присутствовали на кожном покрове 58,8% больных АтД, причем отмечено значительное разнообразие видов. Кроме наиболее распространенного *Staphylococcus aureus* были выделены микроорганизмы, не характерные для анализируемого экотопа. Особенно важно обратить внимание на широкое распространение энтеробактерий, выделенных с поверхности кожи. Данные микроорганизмы наряду с золотистым стафилококком могут принимать непосредственное участие в патологических процессах при АтД.

Нами проведено исследование видового состава и кишечного микробиома. Видовой состав бифидобактерий был установлен не во всех случаях, так как при титре менее 10^5 в жидких питательных средах недостаточно биомассы для идентификации методом MALDI-ToF MS. В тех случаях, где он определялся, у детей с АтД на первом месте по частоте находился *B. longum*, на втором – *B. animalis*. Согласно нашим данным *B. longum* отсутствовали в должном титре у 44% детей, *B. animalis* более чем у 80%. Среди детей контрольной группы данные виды микроорганизмов в диагностически значимых титрах встречались в 100% случаев. При изучении видового состава лактобактерий было установлено, что у детей с АтД достоверно реже обнаруживались такие виды как *L. rhamnosus*, *paralimentabilis*, *plantarum*, *reuteri* и *salivarius* ($p < 0,05$).

При анализе тяжести АтД у детей в зависимости от количества бифидо- и лактобактерий в кале установлена обратная корреляционная связь средней силы

($K_{\text{корр}} = -0,52$), то есть чем ниже титры облигатной микрофлоры, тем выраженнее клинические проявления кожного заболевания.

Уменьшение уровня *Lactobacillus* spp. в кишечнике у больных АтД снижает противоаллергическое действие микрофлоры. *Lactobacillus* spp. стимулируют образование IgA, который, особенно в раннем детском возрасте, нейтрализует пищевые аллергены и уменьшает их всасывание в кишечнике.

Нами был изучен видовой состав УПФ в кишечнике у детей с АтД. Среди условно-патогенных бактерий в фекалиях у детей с АтД однозначным лидером была *K. oxytoca*, на втором месте – *E. cloacae*, на третьем месте – *C. freundii*. С меньшей частотой встречались *Raoultella ornithinolytica*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. В контрольной группе условно-патогенные микроорганизмы встречались в единичных случаях.

В целом микробный пейзаж у детей с АтД характеризуется значительным дефицитом лактобацилл и сужением их спектра, снижением уровня бифидобактерий и повышением в части случаев уровня энтерококков.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании выявлено низкое распространение *S. aureus* в фекалиях у обследованных пациентов с АтД. С одной стороны, это может быть обусловлено сменой преобладающей микрофлоры и ее динамичности у популяции в целом и у детей с АтД в частности, с другой следует учитывать, что *S. aureus* не является доминантным микроорганизмом в кишечной микрофлоре и с широким распространением условно-патогенных энтеробактерий закономерно стал вытесняться ими из микрoэкологической ниши. Приведенные факты можно объяснить гипотезами, описанными в теории саморегуляции паразитарных систем В.В. Белякова, в которой имеются данные о гетерогенности популяций «микроорганизма-паразита» и «макроорганизма-хозяина».

Смена лидирующего микроорганизма в конкретном биотопе обусловлена изменениями в популяции хозяина, которые, в свою очередь, приводят к появлению новых лидеров среди микроорганизмов, населяющих данный экотоп. При этом в развитии АтД сохраняется активное участие условно-патогенных

микроорганизмов, которые выполняют роль триггеров и факторов, поддерживающих патологический процесс, а изучение состава изменяющихся микробиомов позволяет глубже понять основы патологических процессов.

Такие результаты могут быть обусловлены не только антагонистическим влиянием условно-патогенных микроорганизмов, особенно энтеробактерий, но и их неблагоприятным воздействием на состояние эпителия кишечника. Следствием становится нарушение рецепторного аппарата для нормальной микрофлоры, нарушение колонизационной резистентности, увеличение образования гистамина, это приводит к формированию порочного круга, который значительно влияет на течение АтД у детей.

В исследованиях последних лет показано, что ряд условно-патогенных микроорганизмов имеют гистамин-либерирующий эффект, при этом наибольшей способностью метаболизировать гистидин обладают *K.oxytoca*, *E.cloacae*, *S.freundii*, *P.mirabilis*, *K.pneumonia*, *E.coli* с измененными свойствами. Гистидиндекарбоксилазная активность у представителей микрофлоры кишечника может приводить к образованию избыточного количества гистамина из гистидина в кишечнике. Полученные данные свидетельствуют о том, что микрофлора основных биотопов и облигатная, и условно-патогенная играет многогранную роль при АтД у детей.

В ходе работы мы сопоставили видовой состав бифидо- и лактобактерий в кале у 20 пар «мать+ребенок с АтД». Наряду с тем, что по большинству бактерий мы можем говорить, что в 90% случаев они обнаружались и у матери, и у ребенка, совпадение по основному спектру бифидо- и лактобактерий, но в тоже время были такие бифидо- и лактобактерии, которые встречаются только у матери, также которые встречаются только у детей. Согласно полученным данным, матери могут программировать позитивную микрофлору, также они могут и передавать условно-патогенную микрофлору.

Частота выявления условно-патогенной флоры в фекалиях по результатам идентификации микроорганизмов методом MALDI-ToF MS, и у матерей, и у детей

следующая: на первом месте находится *K. oxytoca*, на втором месте – *E. cloacae*, на третьем – *C. freundii*. С меньшей частотой встречались *Raoultella ornithinolytica* - 11,7% случаев, *K. pneumoniae* – 8,3%, *P. aeruginosa* – 6,6%, остальные встречались в единичных случаях. Нами установлено, что в парах «мать+ребенок с АтД» в 40% случаев совпадают виды облигатной и в 30% – УПФ, что может обуславливать семейную предрасположенность к АтД.

По нашим данным у всех детей и матерей имеет место дисбиоз кишечника, но при этом можно сказать, что чем выраженнее дисбиоз, тем выше степень тяжести АтД по SCORAD. В большинстве случаев в парах «мать+ребенок с АтД» был отягощен аллергологический анамнез, при этом нужно отметить, что у трети матерей имелся АтД.

Таким образом, мы полагаем, что микрофлора и облигатная, и условно-патогенная при АтД играет многогранную роль. Во-первых, как мы показали, это фактор семейной предрасположенности, то есть фактор, программирующий развитие АтД, так как особенности состава флоры и условно-патогенной флоры в парах «мать+ребенок с АтД» сходны. Во-вторых, среди обследованных нами детей ни у одного не было нормальной микрофлоры.

Изменения в составе микрофлоры, видимо, предшествует манифестации симптомов АтД, то есть участвует в формировании самого заболевания.

Очевидно, что на поврежденный в результате аллергического процесса кожный покров условно-патогенные микроорганизмы оказывают отягощающее влияние. То есть одной из задач в ведении детей с АтД является выявление и устранение нарушений микробиоценоза кожи и других биотопов на современном методологическом уровне, который, в частности, и был нами использован.

Нами были изучены показатели гуморального фактора врожденного иммунитета в биологических средах детей и проанализирована связь этих показателей с тяжестью клинических проявлений АтД. В исследование были включены 192 ребенка с АтД, контрольную группу составили 67 условно-здоровых детей.

В результате проведенного исследования было выявлено, что индивидуальные значения уровня показателей TLR-2 и TSLP распределяются в широком диапазоне минимальных и максимальных значений, что более выражено в группе детей с АтД.

Медианные значения концентрации TLR-2 и TSLP в сыворотке крови детей с АтД были статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Можно предположить, что высокий уровень показателей TLR-2 и TSLP у детей с АтД объясняется их участием в поддержании аллергического воспалительного процесса.

Нами проведена оценка медианных значений TLR-2 и TSLP в сыворотке крови в зависимости от клинической формы АтД. Наиболее высокий уровень исследуемых показателей выявлен в группе детей с эритематозно-сквамозной с лихенификацией формой АтД, что может быть связано с более выраженным воспалительным процессом на коже при данной форме АтД.

По результатам микробиологического исследования кала с идентификацией микроорганизмов с помощью метода MALDI-ToF масс-спектрометрии у всех детей с АтД были выявлены нарушения микробиоценоза кишечника, при этом чем выше степень дисбиоза кишечника у детей с АтД, тем выше медианное значение TLR-2 и TSLP в сыворотке крови.

Нами было проведено сравнение медианных значений концентрации TLR-2 и TSLP в сыворотке крови в зависимости от тяжести течения АтД. Обнаружено статистически значимое превышение уровня исследуемых показателей у детей с АтД средней и тяжелой степенями тяжести по сравнению с показателями у детей с легкой степенью АтД ($p < 0,0001$). Так, в группе с тяжелой степенью тяжести АтД по сравнению с легкой степенью медианное значение уровня TLR-2 в сыворотке крови превышало в 14,2 раза, а TSLP – в 35,4 раза.

Оценка степени корреляционной связи между степенью тяжести АтД и показателями гуморального иммунитета показала высокую корреляцию между значением индекса SCORAD и уровнями TLR-2 (умеренная корреляция, $r=0,54$,

$p=0,044$) и TSLP (сильная корреляция, $r=0,78$, $p=0,017$) в сыворотке крови.

Взаимосвязь между концентрацией TLR-2 и TSLP в сыворотке крови и степенью тяжести АтД у детей говорит о значимости этих показателей в механизмах регуляции иммунопатологических состояний. Эти данные коррелируют с результатами исследования содержания TLRs и цитокинов у детей с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания [66].

Нами проведена оценка уровня ITGA4 и ITGB7 в сыворотке крови у детей с АтД и выявление связи этих показателей с уровнем увлажненности кожи. В результате проведенного исследования было выявлено, что индивидуальные значения уровня показателей ITGA4 и ITGB7 располагаются в широком диапазоне, что более выражено в группе детей с АтД. Медианные значения показателей интегринов у детей с АтД достоверно отличались от данных контрольной группы.

Установлено, что у детей с АтД показатель ITGA4 резко повышался при тяжелой степени тяжести заболевания, а ITGB7 – при среднетяжелой и тяжелой степени АтД. Это соответствует представлениям о резком усилении экспрессии интергинов у пациентов с АтД и повышенной экспрессии интегринов при тяжелой форме АтД [351].

Нами проведено исследование уровня показателей ITGA4 и ITGB7 в зависимости от степени увлажненности рогового слоя эпидермиса у детей с АтД на основании корнеометрии, которое выявило достоверное повышение уровня интегринов при очень сухой (<30 у.е.) и сухой коже (от 31 до 45 у.е.). Так, уровень ITGA4 при очень сухой коже в 26,3 раза превышал данный показатель при сухой коже и в 7,0 раза – при увлажненной коже. Уровень ITGB7 при очень сухой коже в 13,4 раза превышал данный показатель при сухой коже и в 10,1 раза – при увлажненной коже.

Корреляционный анализ показателей интегринов и ITGB7 в зависимости от степени гидратации кожи выявил обратную корреляционную связь (с ITGA4 – $K_{\text{корр}}=0,53$, с ITGB7 - $K_{\text{корр}}=0,37$), т.е. чем выше уровень показателей интегринов в сыворотке крови, тем ниже степень увлажненности кожи у детей с АтД.

Взаимосвязь уровня интегринов в сыворотке крови у детей с АтД и состояние кожного покрова подтвердило и изучение микрорельефа кожи. Так, при повышенном уровне интегринов микрорельеф кожи был представлен усилением кожного рисунка и избыточным шелушением, что подтверждало дезорганизацию липидных структур эпидермиса. У детей с низким уровнем интегринов отмечалось отсутствие шелушения кожи, сглаживание кожного рисунка, более ровная текстура кожи.

С целью использования хемокинов в качестве потенциальных биомаркеров активности аллергического воспаления, а также в качестве потенциального маркера прогноза течения заболевания нами проведена оценка уровня SCL24 и CCR3 в сыворотке крови у детей и установлена связь этих показателей с тяжестью клинических проявлений АтД. Выявлено, что индивидуальные значения уровня показателя SCL24 в группе детей с АтД распределяются в широком диапазоне минимальных и максимальных значений. Границы вариаций CCR3 среди детей с АтД и детей контрольной группы были в более узком диапазоне. Медианное значение концентрации SCL24 в сыворотке крови у детей с АтД было значительно выше, чем у детей контрольной группы ($p < 0,0001$). Уровни содержания CCR3 у детей с АтД также превышали показатель детей контрольной группы ($p = 0,038$).

Зависимость уровня содержания SCL24 от степени тяжести АтД оказалась высокозначимой. Она обусловлена тем, что по мере усиления тяжести АтД медианное значение содержания SCL24 в сыворотке крови последовательно и значительно возрастает. Значимое различие в уровне CCR3 отмечалось между детьми с легкой степенью и тяжелой степенью АтД ($p = 0,047$).

Учитывая, что эотаксины ответственны за увеличение количества и активацию эозинофилов, а также участие в аллергических реакциях IgE, нами приведено изучение уровня данных показателей в зависимости от степени тяжести АтД. Установлено, что с утяжелением АтД уровни IgE и EО возрастают, что указывает на их активное участие в реализации аллергического воспаления.

Оценка степени корреляционной связи выявила корреляцию средней степени

между значениями индекса SCORAD и уровнями CCL24 ($\rho=0,62$, $p=0,041$), IgE ($\rho=0,74$, $p=0,032$), EO ($\rho=0,74$, $p=0,032$).

Нами проведена оценка уровня показателей HBD2, SE, sIg и лизоцима в различных биологических средах у детей с АтД и установлена их связь с тяжестью клинических проявлений дерматоза. Выявлено, что индивидуальные значения уровня показателей HBD2 и SE в сыворотке крови распределяются в широком диапазоне минимальных и максимальных значений, что более выражено в группе детей с АтД. Медианные значения концентрации HBD2 в сыворотке крови детей с АтД были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, $p=0,009$. Содержание SE в сыворотке крови у детей с АтД значимо превышало по сравнению с условно-здоровыми детьми ($p=0,027$).

Разброс показателей SE в кале был намного более выражен у детей с АтД, чем среди детей контрольной группы. В наиболее широком диапазоне минимальных и максимальных значений находились границы вариаций sIgA в слюне и в кале. В широком диапазоне находились индивидуальные значения уровня показателя лизоцима в слюне, как у детей с АтД, так и у детей контрольной группы. Индивидуальные значения уровня показателей лизоцима в кале у детей с АтД и у детей контрольной группы распределялся в менее широком диапазоне.

Уровень содержания sIgA в слюне и в кале у детей с АтД значимо превышал уровень у детей контрольной группы. Уровень содержания лизоцима в слюне у детей с АтД был значимо ниже, чем у детей контрольной группы ($p=0,046$). Обнаружено значимое превышение уровня HBD2 в сыворотке крови у детей с АтД легкой степени тяжести ($p=0,005$) и средней ($p=0,006$) степенями тяжести АтД. Уровень SE в слюне был значимо ниже в группе детей с легкой степенью тяжести АтД, чем при средней ($p=0,041$) и тяжелой ($p=0,015$). Медианы уровня sIgA в слюне у детей с различной степенью АтД статистически значимо превышали в группе детей с легкой степенью тяжести дерматоза, чем при тяжелой степени ($p=0,028$). Наименьшее значение уровня лизоцима в слюне отмечалось в группе детей с тяжелой степенью тяжести АтД, чем у детей с легкой степенью ($p<0,0001$) и

средней степенью тяжести АтД ($p=0,015$). Наибольшее медианное значение концентрации SE в кале выявлено в группе детей с тяжелой степенью тяжести АтД, что значимо выше, чем показатель в группе детей с легкой степенью ($p=0,018$) и средней степенью тяжести АтД ($p=0,044$). Установлено, что по мере усиления тяжести АтД уровень sIgA последовательно и значимо снижается. Медианы уровня лизоцима в кале у детей с АтД также имели тенденцию к снижению с усугублением тяжести заболевания.

Оценка степени корреляционной связи между степенью тяжести АтД и показателями гуморального иммунитета показала высокую корреляцию между значением индекса SCORAD и уровнем TSLP в сыворотке крови, HBD2 в сыворотке крови, sIgA в кале. Средняя корреляция индекса SCORAD установлена с уровнем TLR-2 в сыворотке крови, ITGA4 в сыворотке крови, ITGB7 в сыворотке крови, CCL24 в сыворотке крови, SE в кале, sIgA в слюне, лизоцима в слюне. Выявленная связь ряда показателей с увеличением индекса SCORAD позволяет рассматривать их в качестве биомаркеров тяжести заболевания.

Значимыми в патогенезе АтД факторами являются нарушения функции органов пищеварения, в частности нарушение микробиоценоза кишечника. С целью коррекции кишечной микробиоты и функциональных расстройств кишечника у детей с АтД нами проведено лечение 79 детей с АтД. Было проведено качественное и количественное исследование состава полостной микрофлоры кишечника. У всех детей диагностирован дисбактериоз кишечника и дана видовая характеристика микробиоты методом MALDI-ToF MS. При оценке взаимного влияния микрофлоры ЖКТ и течения АтД была установлена прямая корреляционная взаимосвязь ($K_{\text{корр}}=0,69$) между степенью тяжести АтД и степенью дисбактериоза.

У детей с АтД в 65,8% случаев выявились ФР ЖКТ. Чаще были диагностированы функциональная абдоминальная боль и функциональный запор, в ряде случаев симптомы сочетались.

Основную группу составили 44 ребенка, которым помимо стандартной

терапии проводилась дифференцированная коррекция нарушений биоценоза кишечника пробиотиком с учетом результатов микробиологического исследования кала с видовой идентификацией микроорганизмов методом MALDI-ToF MS. Группу сравнения составили 35 детей, получавших только стандартную базисную терапию.

На основании видовой идентификации микроорганизмов кишечного биотопа в основной группе детей к стандартной терапии АДД был добавлен соответствующий пробиотик, в соответствии с выявленным недостатком или избытком представителей конкретных видов микроорганизмов из представителей нормальной микрофлоры методом MALDI-ToF MS.

Конечной оценкой эффективности применяемой схемы лечения стала частота развития благоприятных исходов на основании индекса SCORAD. Согласно полученным при математической обработке результатов данным, ЧБИЛ = 0,84; ЧБИК = 0,63; ПОП = 33,3%; ПАП = 0,2; ЧБНЛ = 5,0 ОШ = 3,1.

Применение пробиотиков в составе комплексной терапии АДД нормализует микробиоценоз кишечника, также способствуя купированию клинических проявлений ФР кишечника. Модифицирование кишечного биотопа с использованием пробиотиков является перспективным направлением в профилактике и лечении аллергических заболеваний у детей.

Для повышения эффективности лечения детей с хроническим рецидивирующим АДД тяжелой степени, осложненного вторичным инфицированием кожи, мы проводили исследование микробиоценоза кожи с идентификацией выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS.

Был исследован 71 ребенок с АДД в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. В основной группе (39 детей с АДД) применяли комбинированное лечение с добавлением антимикробных и антимикотических препаратов в зависимости от результатов MALDI-ToF MS. В группе сравнения (32 ребенка с АДД) лечение проводилось по стандартной схеме.

Оценка эффективности терапии проводилась с помощью индекса SCORAD,

опросника ДДИКЖ, контрольных исследований микрофлоры кожи с идентификацией выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS, оценки регресса основных симптомов АтД.

На основании разработанного нами способа дети были распределены по степени дисбиотических нарушений кожи. Наибольший удельный вес составили дети с 3 степенью микробиологических нарушений (43,7%). Наибольший средний показатель SCORAD выявлен в группе детей с 4 степенью микробиологических нарушений ($58,3 \pm 5,01$).

Все дети с АтД получали терапию, включающую гипоаллергенные мероприятия, антигистаминные и седативные средства (согласно стандартам оказания медицинской помощи детям, больным АтД). В комплексное лечение детей основной группы для коррекции нарушенного микробиоценоза кожи были включены комбинированные топические стероиды с содержанием антибиотиков и антимикотиков, назначенных на основании результатов исследования микробиоценоза кожи с идентификацией микроорганизмов методом MALDI-ToF MS (в соответствии с разработанной нами программой для ЭВМ «Индивидуализированный подход к назначению антибактериальной терапии при атопическом дерматите у детей, осложненном вторичным инфицированием», свидетельство о государственной регистрации №2019 666 913 от 17.12.2019). Препараты применялись в соответствии с рекомендациями производителя, изложенными в аннотации.

При использованной нами методике местной терапии положительная динамика кожных проявлений осложненного АтД в основной группе отмечена уже на 2–3 сутки. По окончании курса местной терапии достоверно уменьшилась распространенность жалоб на зуд (со 100,0% до 20,5%), уменьшился удельный вес больных с выраженной гиперемией очагов (со 100,0% до 23,1%), а также с пустулами и мокнутием (с 76,9% до 7,7% и с 64,1% до 2,6%).

В группе сравнения разрешение очагов мокнутия, пустулезных элементов имело место к 7-му дню местной терапии. К окончанию лечения удельный вес

больных с данными симптомами сократился с 65,6% до 6,3% и с 81,3% до 12,5% соответственно. У 34,4% больных продолжал беспокоить неинтенсивный ночной зуд, у 40,6% - оставалась не яркая гиперемия очагов. Положительная динамика отмечалась во всех случаях.

Оценка эффективности сравниваемых схем лечебных мероприятий методом доказательной медицины показал следующие значения: ЧБИЛ = 0,92; = 0,75; ПОП = 22,7%; ПАП = 0,17; ЧБНЛ = 5,9; ОШ = 4,0.

Таким образом, нарушенный микробиоценоз кожи играет особую роль в поддержании кожного воспаления при АтД. Результаты проведенных бактериологических исследований с идентификацией выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS позволили выявить у детей с АтД значимые изменения, как в количественном, так и в качественном составе микробиоценоза кожи. Осложненное бактериальной и грибковой флорой течение АтД, не проявляющееся визуально видимыми очагами пиодермии и микотической инфекции, усугубляет течение АтД, обуславливает рефрактерность к традиционным схемам лечения. Разработанный нами способ определения степени дисбиотических нарушений кожи у детей позволил провести индивидуальный подбор терапии с учетом степени микробной контаминации кожи, что привело к снижению степени выраженности кожных проявлений АтД и уменьшению значений индекса SCORAD в большей степени, чем при применении стандартной схемы. Математически рассчитана высокая клиническая эффективность комплексного лечения АтД с включением комбинированных топических стероидов с содержанием антибиотиков и антимикотиков по сравнению со стандартным лечением, которая составила по показателям ПОП=22,7%; ПАП=17,0%; ЧБНЛ=5,9; ОШ=4,05.

Полученные данные указывают на целесообразность комплексного лечения детей с АтД тяжелой степени, осложненного вторичным инфицированием кожи с применением комбинированных топических стероидов с содержанием антибиотиков и антимикотиков, назначенных на основании результатов

исследования микробиоценоза кожи методом MALDI-ToF MS.

Под нашим наблюдением находилось 83 ребенка с подтвержденным диагнозом АТД среднетяжелой и тяжелой степени в фазе обострения. Пациентам назначалась стандартная системная и местная ступенчатая терапия: метилпреднизолона ацепонат + керамида (комфодерм К) 1 раз в сутки в течение пяти дней, далее - ингибитор кальциневрина в виде мази такролимус (такропик 0,03%) тонким слоем на пораженную поверхность 2 раза в день в течение двух недель. Системная терапия включала гипосенсибилизирующие и антигистаминные препараты в возрастной дозировке. Исключалось системное применение ГКС, иммунодепрессивных средств, физиотерапии.

При выписке из стационара больным в период наступившей ремиссии было предложено продолжить наружную терапию 0,03% мазью такролимус (два раза в неделю на участки бывших и возникающих в период обострения очагов поражения) и кремом Сенсадерм (ежедневно не менее двух раз в день, в том числе после каждого мытья или купания, с нанесением на области обычных очагов локализации высыпаний в течение 12 месяцев. На этом этапе из числа пациентов были выделены следующие группы: основная (46 детей), родители которых согласились с предложенной схемой и группа сравнения (37 детей), где родители детей отказались от дальнейшей проактивной терапии АТД.

Для объективной оценки степени тяжести клинических проявлений АТД и эффективности проводимой терапии у всех наблюдаемых детей при поступлении в стационар, после окончания стационарного лечения и через 12 месяцев после выписки из стационара проводился клинический мониторинг и контроль состояния кожных покровов больных, включающий определение специализированного индекса SCORAD. Изучалось влияние заболевания на качество жизни пациентов с использованием опросника ДДИКЖ.

Изучение эффективности применения комплексной терапии проводилось с использованием специальных неинвазивных инструментальных методов исследования – определение уровня увлажненности кожи, ОКТ и УЗИ при

поступлении в стационар, при выписке из стационара и через 12 месяцев после выписки из стационара (в основной группе - через 12 месяцев после окончания проактивной терапии, в контрольной группе - через 12 месяцев после выписки из стационара без применения проактивного топического лечения).

После стационарного лечения у всех детей отмечалось выраженное клиническое улучшение (исчезновение или почти полное исчезновение воспалительных проявлений дерматоза). В частности, отмечалось уменьшение выраженности эритемы, папулезных высыпаний, инфильтрации в очагах воспаления, уменьшение зуда, экссудации.

До начала терапии показатель SCORAD фиксировался в пределах от 26,5 до 65,5 балла и составлял в среднем $51,7 \pm 6,7$ балла. При этом площадь высыпаний (А) в среднем соответствовала $33,4 \pm 2,9\%$; среднее значение суммарной тяжести симптомов (В) - $18,3 \pm 3,0$ балла; средняя оценка зуда и нарушений сна (С) - $17,7 \pm 2,6$ балла. После стационарного лечения клиническое выздоровление наступило у 33 больных (39,8%), значительное улучшение – у 27 (32,5%), улучшение – у 23 больных (27,7%). Ухудшение состояния на фоне терапии не отмечалось ни у одного пациента. Индекс SCORAD при выписке из стационара уменьшился в 3,6 раза.

Согласно полученным данным, среднее значение индекса SCORAD к концу стационарного лечения достоверно снизилось в обеих группах ($p < 0,01$). В группе, получавшей наружную проактивную терапию в виде мази такролимус в течение 12 месяцев происходило дальнейшее снижение индекса SCORAD и к концу наблюдения различия между основной группой и группой сравнения были достоверны ($p < 0,05$). В группе сравнения индекс SCORAD сохранился примерно на уровне значений при выписке из стационара ($8,1 \pm 1,20$ и $7,5 \pm 1,70$ соответственно). Клинически в группе сравнения у детей сохранялась сухость кожи, лихенификация, беспокоил незначительный зуд.

В течение 12 месяцев наблюдения в основной группе не отмечалось ни одного случая обострения АД, в тоже время в группе сравнения у 13 детей (35,1%) за этот период отмечались рецидивы заболевания.

Через 12 месяцев проактивной терапии такролимусом и эмолентом Сенсадерм в основной группе индекс SCORAD был в 3,3 раза ниже, чем в группе сравнения ($2,3 \pm 0,25$ и $7,5 \pm 1,70$ соответственно, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ показал, что в результате проактивной терапии в основной группе было достоверно больше детей с максимальным снижением индекса SCORAD (положительная динамика). Сниженный индекс на $\geq 75\%$ через 12 месяцев по сравнению с показателем при поступлении в стационар в основной группе сохранялся у 73,9% детей, в группе сравнения - у 16,2% детей ($p < 0,05$).

Ключевые показатели эффективности вмешательства составляют: ЧБИЛ=0,96; ЧБИК=0,68; ПОП=41,2%; ПАП=0,28%; ЧБНЛ=3,6; ОШ=10,5.

В процессе комплексной наружной проактивной терапии в течение 12 месяцев была проведена оценка степени влияния заболевания на качество жизни детей с использованием ДИКЖ. Среднее стартовое значение ДИКЖ $21,1 \pm 3,2$ балла (70,3% от максимального значения ДИКЖ в 30 баллов). При оценке взаимосвязи ДИКЖ и выраженности клинических проявлений была установлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы ($K_{\text{корр}}=0,52$), то есть с увеличением значения ДИКЖ отмечали увеличение показателя SCORAD.

В процессе лечения отмечался регресс показателя ДИКЖ, динамика которого отличалась в зависимости от применения поддерживающей терапии.

В основной группе показатель снизился с 22,4 балла в острый период до 2,6 балла через 12 месяцев применения проактивной терапии ($p < 0,001$). По сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения он был меньше в 2,3 раза ($p < 0,05$).

Наглядный результат эффективности примененной схемы комплексного проактивного лечения детей в стадии ремиссии показало и изменение степени гидратации кожи. В основной группе после стационарного лечения показатель корнеометрии увеличился с $18,7 \pm 1,21$ ед. до $42,8 \pm 5,21$ ед. (прирост показателя составил 128,2% от исходных значений), а через 12 месяцев проактивного лечения достиг $67,2 \pm 6,9$ ед. (прирост показателя составил 259,3%). В группе сравнения при увеличении показателя к концу стационарного лечения с $18,2 \pm 1,35$ до $33,1 \pm 4,28$ ед.,

через 12 месяцев наблюдения показатель находился на уровне $29,9 \pm 3,9$ ед., что соответствует клиническим проявлениям АтД в виде сухости кожи и периодическому появлению зуда.

Анализ ОКТ-изображений очагов поражения кожи при АтД в период обострения у всех детей позволил регистрировать увеличение высоты 1-го и 2-го слоев, уменьшение контраста между 2-м и 3-м слоями, значительное ослабление сигнала в пределах 3-го слоя, увеличение высоты и неоднородность 4-го слоя, уменьшение четкости границы между 4-м и 5-м слоями. Выявленные изменения параметров ОКТ-изображения морфологически соответствуют проявлениям гиперкератоза, акантоза, отека эпидермиса, воспаления дермы.

У больных АтД при выписке из стационара результаты повторного исследования демонстрировали признаки положительной динамики ОКТ-изображений, которые заключались в уменьшении высоты и неравномерности 2-го слоя, увеличении яркости и однородности 3-го слоя, уменьшении высоты 4-го слоя, что свидетельствовало об уменьшении выраженности гиперкератоза и воспалительной реакции.

Через 12 месяцев после стационарного лечения и последующей проактивной терапии такролимусом и увлажняющим средством у детей основной группы на ОКТ-изображении сохранялись признаки нормализации ОКТ-картины: уменьшение высоты первого и второго слоев, увеличение высоты третьего слоя и увеличении глубины полезного сигнала, что соответствовало положительной клинической картине у пациентов этой группы.

У детей группы сравнения через 12 месяцев после стационарного лечения (без проактивной терапии) на ОКТ-изображении наблюдались морфологические отличия, которые проявлялись в увеличении толщины 1-го и 2-го слоев, уменьшении интенсивности сигнала в пределах 3-го слоя, увеличении интенсивности сигнала 4-го слоя, что соответствовало признакам гиперкератоза и инфильтрации и свидетельствовало о наличии субклинического воспаления.

При обследовании детей с АтД в остром периоде с помощью УЗИ отмечался

утолщенный эхогенный эпидермис в виде прерывистой полоски с неровным наружным и крупнобугристым внутренним контурами. Дерма была представлена в виде сильно утолщенного гипозоногенного слоя, что связано с острым воспалительным процессом.

Утолщение кожи за счет эпидермиса и дермы и увеличение эхогенности эпидермиса у детей в остром периоде АтД являлись проявлениями гипер и паракератоза, акантоза, очагового спонгиоза [85], которые обуславливали неоднородность ткани на фоне отека.

Перед выпиской из стационара у детей с АтД УЗИ картина кожи была следующей: эпидермис визуализировался в виде узкой гиперэхогенной полоски, с несколько неровным наружным контуром. Дерма визуализировалась как неоднородная структура с повышением ее эхогенности, что свидетельствовало об уменьшении отека и воспалительной инфильтрации по сравнению с периодом обострения.

УЗИ картина кожи через 12 месяцев с проактивной терапией была идентична ее нормальной морфологической картине. Эпидермис визуализировался в виде узкой гиперэхогенной полоски, а слой дермы был представлен в виде полоски повышенной эхогенности однородной структуры.

Через 12 месяцев без проактивной терапии УЗИ картина была следующей: отмечен умеренно утолщенный эпидермис, который визуализировался в виде узкой эхогенной полоски. Неоднородная структура дермы представлена в виде полоски умеренной эхогенности, что подтверждало наличие субклинического воспаления при визуально видимом улучшении кожного процесса.

Полученные результаты неинвазивных инструментальных методов исследования кожи свидетельствуют о наличии сохранности субклинического воспаления у детей с АтД в стадии ремиссии.

Таким образом, назначение дифференцированной терапии, обоснованной результатами неинвазивных инструментальных методов исследования кожи, видового состава микрофлоры кожи и кишечника методом MALDI-ToF MS,

показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета способствует повышению эффективности лечения АтД у детей.

ВЫВОДЫ

1. Дебют АтД в 66,8% случаев регистрируется на первом году жизни, преимущественно у детей с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям (89,3%, при 25,7% у условно-здоровых детей). Среди факторов, вызвавших клинические проявления АтД, на первом месте находятся продукты питания (54,3%), на втором – лекарственные препараты (22,1%). АтД чаще всего сочетается с заболеваниями ЖКТ (72,1%, при 24,8% у условно-здоровых детей), аллергическими заболеваниями иной локализации (54,9%, при 17,8% у условно-здоровых детей). Частота гастроинтестинальной формы аллергии по показателю EDN выявлена у 54,2% детей с АтД (4,6% у условно-здоровых детей).

2. Биоценоз кишечника с идентификацией всех выделенных микроорганизмов методом MALDI-ToF MS у детей с АтД характеризуется снижением количества бифидобактерий: *B. longum* отсутствовали в должном титре у 44% детей, *B. animalis* – более чем у 80%. Среди лактобактерий достоверно реже обнаруживались *L. rhamnosus*, *L. paralimentabilis*, *L. plantarum*, *L. reuteri* и *L. salivarius* ($p < 0,05$). Среди условно-патогенных бактерий в фекалиях у детей с АтД преобладает *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *C. freund*. Условно-патогенная флора выявляется в составе биоценоза кишечника у детей с АтД значительно чаще, чем в контрольной группе. Определение видового состава условно-патогенной флоры позволяет избирательно и дифференцированно назначать терапию с целью коррекции нарушений биоценоза кишечника.

3. Оценка видового состава биоценоза кожи методом MALDI-ToF MS выявила, что характерные представители облигатной флоры кожи *S. epidermidis*, *S. hominis* и *S. salivarius* у детей с АтД встречались достоверно реже, чем среди условно-здоровых детей. Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы выявлены у 58,8% больных, при этом выделены энтеробактерии, не характерные для данного экотопа. В соответствии с разработанной нами классификацией дисбиоза кожи у детей с АтД преобладают 3 и 4 степени дисбиоза.

4. Выявлено совпадение облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника в парах «мать+ребенок с АтД», что является фактором, программирующий развитие атопического дерматита у ребенка.

5. Имеет место прямая корреляционная зависимость между значением индекса SCORAD и уровнями TLR-2 (умеренная корреляция, $r=0,54$; $p=0,044$) и TSLP (сильная корреляция, $r=0,78$; $p=0,017$) в сыворотке крови, что свидетельствует о провоспалительной направленности иммунного ответа по T2 пути и позволяет рассматривать их в качестве биомаркеров тяжести заболевания; при отсутствии микробиологического подтверждения контаминации кожи и кишечника показатели TLR-2 и TSLP могут указывать на высокую степень микробной нагрузки биотопов организма.

6. Частота контаминации кожного покрова *S. aureus* у детей с АтД составила по нашим данным 15,0%, кишечника – 7,1%; согласно полученным данным уровень SE в кале выше 0,73 нг/мл можно рассматривать как маркер обсемененности кишечника *S. aureus*. Выявленное снижение уровня CCL24 и HBD2 в сыворотке крови, sIgA и лизоцима в слюне и кале детей с АтД являются факторами, снижающими местную резистентность к микробным агентам и обуславливающими вторичное инфицирование биотопов.

7. Анализ параметров ОКТ-изображений очагов поражения кожи при АтД в период обострения позволил выявить изменения, морфологически соответствующие проявлениям гиперкератоза, акантоза, отека эпидермиса, воспаления дермы. По результатам УЗИ отмечался утолщенный эхогенный эпидермис, дерма представлена в виде сильно утолщенного гипоэхогенного слоя, что связано с острым воспалительным процессом. Результаты корнеометрии выявили показатели, характеризующие очень сухую (ниже 30 ед.) и сухую кожу (от 30 до 45 ед.).

8. Применение разработанного алгоритма диагностики и лечения АтД у детей способствует повышению эффективности лечения и профилактике прогрессирования заболевания. При включении в стандартную терапию АтД

пробиотиков в соответствии с результатами исследования микробиоценоза кишечника методом MALDI-ToF MS ЧБНЛ составило 5,0 (ОШ=3,1). ЧБНЛ при применении комбинированных топических стероидов с содержанием антибиотиков и антимикотиков, назначенных на основании результатов исследования микробиоценоза кожи методом MALDI-ToF MS составило 5,9 (ОШ=4,0). При наружном этапном применении негалогенизированного топического глюкокортикостероида и ингибитора кальциневрина с последующей проактивной терапией ингибитором кальциневрина с добавлением эмоленгов ЧБНЛ составило 3,6 (ОШ=10,5).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для нормализации кишечной микрофлоры и повышения эффективности лечения у детей с АтД целесообразно использовать «Способ лечения атопического дерматита у детей пробиотическими препаратами с учетом результатов микробиологического исследования кала», основанный на определении видового состава микрофлоры кишечника у детей с АтД методом MALDI-ToF MS.

2. Для определения прогноза течения АтД в зависимости от выраженности дисбактериоза кишечника рекомендуется использовать «Способ прогнозирования степени тяжести атопического дерматита у детей с сопутствующим дисбактериозом кишечника».

3. При назначении местной противомикробной терапии у детей с АтД требуется оценка состояния биоценоза кожного покрова, видовую идеентификацию выделенных микроорганизмов рекомендуется проводить методом MALDI-ToF MS, с оценкой степени биоценоза кожи по разработанному нами способу.

4. Для объективизации оценки состояния кожного покрова у детей с АтД и обоснованного определения состава и длительности наружной терапии рекомендуется использовать неинвазивные инструментальные методы исследований кожи – УЗИ, ОКТ, корнеометрия.

5. С целью повышения эффективности комплексной терапии АтД с учетом объективизации состояния кожного покрова, биоценоза кожи и кишечника, особенностей врожденного иммунитета целесообразно использовать разработанный и апробированный нами лечебно-диагностический алгоритм.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Дальнейшее изучение патогенеза АтД у детей разных возрастных групп, изучение особенностей видового состава облигатной и условно-патогенной флоры кожи и кишечника при АтД и их роли в аллергическом процессе, а также их динамики в ходе терапии. Дальнейшее изучение факторов иммунитета в развитии АтД и возможностей коррекции нарушений. Совершенствование подходов к объективизации морфологического и функционального состояния кожного покрова при АтД с помощью инструментальных методов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМР	- антимикробные пептиды
АтД	- атопический дерматит
ГИА	- гастроинтестинальная аллергия
ГКС	- глюкокортикостероиды
ДДИКЖ	- детский дерматологический индекс качества жизни
ДИ	- доверительный интервал
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИФА	- иммуноферментный анализ
КОЕ	- колониеобразующая единица
ОКТ	- оптическая когерентная томография
ОШ	- отношение шансов
ПАВ	- поверхностно-активные вещества
ПАП	- повышение абсолютной пользы
ПОП	- повышение относительной пользы
ППТ	- проактивная поддерживающая терапия
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ТГКС	- топические глюкокортикостероиды
ТИК	- топические ингибиторы кальциневрина
ТЭПВ	- трансэпидермальная потеря воды
УЗИ	- ультразвуковое исследование
УПФ	- условно-патогенная флора
ФР	- функциональные расстройства
ЧБИК	- частота благоприятных исходов в контрольной группе
ЧБИЛ	- частота благоприятных исходов в группе лечения
ЧБНЛ	- среднее число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение

определенного времени, чтобы повысить
вероятность развития благоприятного исхода

CCL24	- эотаксин-2
CCR3	- C-C-рецептор хемокина 3
EO	- эозинофилы
HBD2	- Human beta-defensin 2
Ig	- иммуноглобулины
IL	- интерлейкины
ITGA4/CD49D	- Human integrin alpha-4
ITGB7	- Human integrin beta-7
LL-37	- антимикробный пептид
MALDI-ToF	- матрично-активированная лазерная
MS	десорбционная/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия
Me	- медиана
TGF- β	- трансформирующий фактор роста бета
TLR	- толл-подобные рецепторы
TSLP	- Human thymic stromal lymphopoietin
SCORAD	- полуколичественная шкала оценки степени тяжести атопического дерматита
SE	- Human Staphylococcus aureus Enterotoxins
sIgA	- секреторный иммуноглобулин А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абелевич, М.М. Атопический дерматит. Первая ступень в комплексном лечении и прогнозировании атопии / М.М. Абелевич // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 1048–1055.
2. Адаскевич, В.П. Диагностические индексы в дерматологии. – М.: Медицинская книга, 2004. – 165 с.
3. Альбанова, В.И. Атопический дерматит / В.И. Альбанова, А.Н. Пампура. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2020. – 144 с.
4. Альбанова, В.И. Атопический дерматит: учебное пособие / В.И. Альбанова, А.Н. Пампура. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2016. – 128 с.
5. Анганова, Е.В. Генетические детерминанты патогенности условно патогенных энтеробактерий, выделенных у детей с острыми кишечными инфекциями / Е.В. Анганова, А.В. Духанина, Е.Д. Савилов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 2. – С. 34-39.
6. Ардатская, М.Д. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // Consilium Medicum. – 2006. – № 8. – С. 2.
7. Атопический дерматит: возраст манифестации и частота встречаемости у детей / В.С. Леднева, В.В. Коломацкая, Ю.Ю. Разуваева [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 264.
8. Атопический дерматит: оптимизация топической терапии / С.В. Батыршина, Л.А. Хаертдинова, Т.Г. Маланичева, Р.Г. Халилова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 3. – С. 102-111.
9. Атопический дерматит и приверженность к наружной терапии / Н.Г. Кочергин, Н.С. Григорян, Н.Н. Потехаев, Е.А. Лыткина // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 5. – С. 47-50.

10. Атопический дерматит у детей дошкольного возраста: распространенность, клинико-аллергологическая характеристика и факторы риска / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов, Т.С. Ардатова // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15, № 1-1. – С. 55-62.
11. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. – М., 2020. – 75 с.
12. Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации. Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. - М., 2016. – 60 с.
13. Атопический дерматит у детей: обновление 2919 (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. - Москва: АДАИР, 2019; Самара: ООО Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. – 222 с.
14. Атопический дерматит у детей: от общих представлений к состоянию органов пищеварения / С.В. Бельмер, Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, Н.М. Наринская // Вопросы детской диетологии. – 2016 – Т. 14, № 6. – С. 40–46.
15. Атопический дерматит у детей: перспективы применения инновационных средств в наружной терапии / М.М. Тлиш, М.И. Глузмин, М.И. Карташевская, Ф.А. Псавок // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 2. – С. 96–102.
16. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л.С. Намазова–Баранова, А.А. Баранов, А.А. Кубанова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 279–294.
17. Атопический дерматит. Частые вопросы, основные заблуждения и профессиональные ответы / Е. Ю. Блинкова, И. В. Петрова, О. В. Новикова, О. В. Большакова // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14, № 1(77). – С. 11-17.
18. Афанасьева, И.Г. Применение Комфодерма К и Такропика для лечения атопического дерматита у детей / И.Г. Афанасьева // Дерматология в России: Материалы научно-практич. конференции «Импортозамещение в дерматологии». – 2017. – № S1. – С.7-8.

19. Бабкин, А.В. Изучение микробно-тканевого комплекса кишечника у больных атопическим дерматитом в различные периоды течения дерматоза / А.В. Бабкин // Журнал инфектологии. – 2011. – Том 3, № 3. – С.97-100.
20. Балаболкин, И.И. Атопический дерматит у детей: современный взгляд на развитие и тенденции в терапии / И.И. Балаболкин // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 265–270.
21. Балаболкин, И.И. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты коморбидности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 3. – С. 146-151.
22. Балаболкин, И.И. Современные представления о патогенезе и терапии атопического дерматита у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // Фарматека. – 2017. – № 1 (334). – С. 53–60.
23. Баранов, А.А. Детская аллергология. Руководство для врачей / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. – Москва, 2006. – 688 с.
24. Баткаев, Э.А. Коррекция нарушенного микробиоценоза кожи у детей с атопическим дерматитом / Э.А. Баткаев, И.В. Попов // Российский медицинский журнал. – 2018. – № 8 (2). – С. 76–81.
25. Белоусова, Т.А. Особенности микробиоценоза кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии / Т.А. Белоусова, М.А. Горячкина, Д.Г. Катранова // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 3. – С. 107–112.
26. Бельмер, С.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV) / С.В. Бельмер, А.И. Хавкин, Д.В. Печкуров. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2018. – 160 с.
27. Бельтюкова, А.С. Особенности содержания цитокинов в сыворотке крови и моче больных псориазом / А.С. Бельтюкова, М.М. Хобейш, Е.В. Соколовский //

- Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2013. – Т. 8, № 1 (24). – С. 13–19.
28. Бельтюкова, А.С. Уровень основных цитокинов в крови больных псориазом / А.С. Бельтюкова, М.М. Хобейш, Е.В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 5. – С. 66–72.
29. Беляков В.Д. Эпидемиология: Учебник / В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев. - М.: Медицина, 1989. - 416 с.
30. Биологические свойства и факторы патогенности *Klebsiella spp.* у детей первого года жизни с функциональными нарушениями кишечника / Е.В. Григорова, У.М. Немченко, М.В. Савелькаева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2016. – Т.8, № S2- С.36-37.
31. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита в детском возрасте / Н.Н. Мурашкин, Л.С. Намазова–Баранова, Л.А. Опрятин [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 432–443.
32. Биомаркеры аллергического воспаления и тяжесть атопического дерматита у детей / Е.Е. Варламов, Т.В. Виноградова, А.А. Чуслева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 5. – С.31-35.
33. Бондаренко, В.М. Взаимодействие кишечной микрофлоры с toll-подобными рецепторами в норме и патологии / В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед // Медицинский вестник Юга России. – 2010. – № 1. – С. 4–8.
34. Булатова, Е.М. Кишечная микрофлора – один из факторов формирования здоровья человека / Е.М. Булатова, Н.М. Богданова // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 30–33.
35. Варламов, Е.Е. Значение цитокинов в патогенезе атопического дерматита / Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 28–33.

36. Варламов, Е.Е. Профиль цитокинов у детей с атопическим дерматитом / Е.Е. Варламов, Т.В. Виноградова, А.Н. Пампура // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т. 14, № S1. – С. 24-26.
37. Воронина, В. Р. Основные подходы к наружной терапии атопического дерматита у детей / В. Р. Воронина // Практика педиатра. – 2016. – № 1. – С. 54-59.
38. Виха, Г.В. Микрофлора, иммунитет и адаптация организма человека к внешним воздействиям / Г.В. Виха // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 22, № 4. – С. 56–63.
39. Виха, Г.В. Секреторный иммуноглобулин А – маркер адаптации организма человека к внешним воздействиям / Г.В. Виха // Поликлиника. – 2013. – № 3. – С. 15–17.
40. Воронина, В.Р. Применение 0,03% мази такролимуса при атопическом дерматите у детей / В.Р. Воронина, А.Н. Пампура // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 6. – С.42-48.
41. Галлямова, Ю.А. Атопический дерматит и дисбактериоз / Ю.А. Галлямова // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 14.
42. Гастроинтестинальные нарушения у детей с атопическим дерматитом / Е.Н. Охотникова, Л.В. Бондаренко, Т.П. Иванова [и др.] // Современная педиатрия. – 2014. – № 8(64). – С. 104.
43. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М., 2007. – 475 с.
44. Гланц, С. Медико–биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
45. Гончар, Н. В. Взаимное влияние нарушений питания и неблагоприятного течения кишечных инфекций у детей: как выйти из замкнутого круга? / Н. В. Гончар, Н. П. Шабалов, О. И. Ныrkова // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 5. – С. 28-38.
46. Гостищева, Е.В. Течение атопического дерматита у детей с учетом функциональных нарушений в иммунной, билиарной системах и их

- фармакотерапия: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Гостищева Елена Викторовна. – Симферополь, 2014. – 23 с.
47. Гржибовский, А.М. Доверительные интервалы для частот и долей / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 5. – С.57-60.
48. Гржибовский, А.М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ STATISTICA и SPSS / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 7-23.
49. Давлетбаева, Г.Р. Иммунные нарушения у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническими заболеваниями // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 4. – С.56-62.
50. Денисов, М.Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра / М.Ю. Денисов. – 2-е изд. – М.: Изд-во Мокиева, 1999. – 295 с.
51. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 896 с.
52. Детская дерматовенерология: учебник / под ред. И.А. Горланова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 512 с.
53. Джавадзаде, Т.З. Видовой состав микрофлоры кожи при атопическом дерматите у детей в различные возрастные периоды / Т.З. Джавадзаде // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 2048-2051.
54. Дохтукаева, А.М. Некоторые факторы патогенности представителей рода *klebsiella* / А.М. Дохтукаева, Я.С. Усаева, Ш.М. Шаипова // Приоритетные направления развития науки и образования. – 2016. – № 4-1(11). – С.18-23.
55. Дудникова, Э.В. Роль дефензинов в развитии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению / Э.В. Дудникова, А.С. Бадьян // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 2. – С. 9–14.
56. Заболеваемость населения Республики Башкортостан болезнями кожи и подкожной клетчатки / О.Р. Мухамадеева, Н.Х. Шарафутдинова, М.Ю.

- Павлова, М.В. Борисова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 252-256.
57. Зайнуллина, О.Н. Возможности инструментальной диагностики при аллергодерматозах / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, № 2 (74). – С. 101-106.
58. Зайнуллина, О.Н. Исследование микробиома кожи и кишечника методом MALDI- ToF масс-спектрометрии у ребенка 6 лет с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров // Педиатрия. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 279-281.
59. Зайнуллина, О.Н. Некоторые аспекты эффективности лечения больных с хроническими аллергодерматозами / О.Н. Зайнуллина, Р.Р. Ширяева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – Сборник материалов конференции «Актуальные вопросы педиатрии. – 2015. - № 3 (приложение). – С. 43-46.
60. Зайнуллина, О.Н. Особенности микробиоценоза кишечника и его роль при атопическом дерматите у детей / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 4 (70). – С. 109-115.
61. Зайнуллина, О.Н. Оценка эффективности проактивной поддерживающей терапии атопического дерматита у детей с использованием оптической когерентной томографии и ультразвукового исследования кожи / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 2. – С.59-66.
62. Зайнуллина, О.Н. Резистентность к терапии атопического дерматита глюкокортикостероидами: пути решения / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 3. – С.87–89.

63. Замятина, Ю.Е. Атопический дерматит и заболевания желудочно-кишечного тракта / Ю.Е. Замятина, В.П. Новикова, И.Ю. Мельникова // Медицина: теория и практика. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 40-49.
64. Зиганшина, А.А. Лабораторные предикторы заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей / А.А. Зиганшина, В.С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 29–36.
65. Знаменская, Л.К. Состояние микробиоценоза кишечника у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести заболевания / Л.К. Знаменская // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. – Т. 16, № 1. – ч.3 (61). – С.80-82.
66. Изменение показателей врожденного иммунитета при тяжелой бронхиальной астме у детей / Л.В. Ганковская, Л.С. Намазова–Баранова, Г.В. Порядин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 99–106.
67. Изучение видового разнообразия бактерий рода *Bifidobacterium* кишечной микрофлоры с использованием метода MALDI-ToF масс-спектрометрии / А.В. Чаплин, А.Г. Бржозовский, Т.В. Парфёнова [и др.] // Вестник РАМН. – 2015. – № 70 (4) – С.435–440.
68. Иманвердиева, Н.А. Сопутствующая патология у больных атопическим дерматитом в детском возрасте / Н.А. Иманвердиева, О.А. Башкина, И.А. Ерина // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 3. – С. 5-9.
69. Инновации в терапии атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией / Н.Н. Мурашкин, А.И. Материкин, Э.Т. Амбарчян [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 318–323.
70. Использование времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-ToF MS) для идентификации бактериальных и грибковых возбудителей III-IV групп патогенности / И.В. Чеботарь, С.В. Поликарпова, Ю.А. Бочарова, Н.А. Маянский // Лабораторная служба. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 78-86.

71. Исследование роли β -дефенсина-2 в грудном молоке при атопическом дерматите у детей / Ю.А. Бунина (Богуславская), А.В. Кудрявцева, Е.П. Быстрицкая [и др.] // Врач. – 2020. – Т. 31, № 5. – С. 85–87.
72. Исследование уровня интегринов ITGA4 и ITGB7 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 817-822.
73. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных атопическим дерматитом / Е.Н. Волкова, С.Г. Морозов, М.В. Тарасова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 2. – С. 26-30.
74. К вопросу об эффективности энтеросорбции и механизмах ее влияния при атопических заболеваниях у детей с хроническим гастродуоденитом / В.П. Новикова, А.П. Листопадова, Ю.Е. Замятина [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 49-55.
75. Карпеева, Ю.С. Эозинофильный нейротоксин как клинический биомаркер для оценки активности атопических заболеваний / Ю. С. Карпеева // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 81-83.
76. Карякина, Л.А. К вопросу коррекции триггеров атопического дерматита / Л.А. Карякина // Пластическая хирургия и косметология. – 2013. – № 1. – С.107-113.
77. Катунина, О.Р. Современные неинвазивные технологии визуализации в дерматологии / О.Р. Катунина, А.Р. Зубарев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 41–53.
78. Катунина, О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии / О.Р. Катунина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 2. – С. 18–25.
79. Кениксфест, Ю.В. Заболеваемость атопическим дерматитом детей и подростков в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах

- / Ю.В. Кениксфест // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 8-13.
80. Кениксфест, Ю.В. Современные подходы к повышению клинической эффективности терапии и реабилитации больных атопическим дерматитом, хронической экземой и псориазом (результаты клинического исследования) / Ю.В. Кениксфест, Н.Н. Филимонкова // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – № 2. – С. 76-83.
81. Кешишян, Е.С. Особенности формирования микрофлоры кишечника у детей первого года жизни. Новый пробиотик Линекс детский: показания к применению / Е.С. Кешишян, Е.К. Бердникова // Практика педиатра. – 2013. – № 2. – С. 51-54.
82. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования / Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25, № 17. – С. 1244-7.
83. Кишечная микробиота при атопическом дерматите у детей: нарушения и пути коррекции в составе комплексной терапии / А.А. Тихомиров, Н.М. Наринская, С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – № 12. – С. 31–34.
84. Кишечная микробиота при тяжелом атопическом дерматите у детей / А.А. Тихомиров, Н.М. Наринская, С.В. Бельмер, И.Г. Алексеева // Вестник последипломного медицинского образования. – 2018. – № 3. – С. 50.
85. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас) / М.А. Пальцев, Н.Н. Потекаев, И.А. Казанцев [и др.]. - М.: Медицина; 2004.
86. Клиническая значимость определения уровня эозинофильного катионного протеина у детей с атопическим дерматитом / М.О. Смирнова, Т.С. Окунева, Е.А. Ружицкая [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 4. – С. 94–97.
87. Клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом / под ред. А.А. Кубановой. – М.: ДЭКС–ПРЕСС, 2013.

88. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. – М.: ГЕОТАР–Медиа, 2011. – 640 с.
89. Ковальчук, Л.В. Хемокины – новое семейство цитокинов, регулирующих миграцию лейкоцитов / Л.В. Ковальчук // Микробиология. – 2000. – № 1. – С. 90–94.
90. Комбинированная патогенетическая терапия аллергических дерматозов у детей / Ю.С. Ковалева, Н.К. Зяблицкая, М.В. Оробей, Н.К. Бишевская // Медицинский совет. – 2021. – № 8. – С. 28-38.
91. Кондратьева, Ю.С. 15 лет применения такролимуса в медицинской практике / Ю.С. Кондратьева, О.А. Кокина, А.А. Ведлер // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 5. – С. 63-71.
92. Коновалова, А.М. Клинические проявления и диагностика гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей раннего возраста / А.М. Коновалова, Д.В. Печкуров, О.Н. Зайнуллина // Вопросы детской диетологии. – 2018. – Т. 16, № 1S. – С. 38.
93. Корнеотерапия как метод коррекции эпидермальных нарушений при хронических дерматозах у детей / Н.Н. Мурашкин, М.И. Глузмин, А.И. Материкин, А.А. Хотко // Дерматовенерология и дерматокосметология. – 2012. – № 3. – С. 26–30.
94. Короткий, Н.Г. Корнеотерапия при атопическом дерматите у детей / Н.Г. Короткий, А.С. Боткина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 5. – С. 122-127.
95. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 242 с.
96. Кравченя, С.С. Комбинированная наружная терапия атопического дерматита / С.С. Кравченя, И.А. Иголина, А.Л. Бакулев // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 41-44.

97. Круглова, Л.С. Атопический дерматит: новые горизонты терапии / Л.С. Круглова, Е.М. Генслер // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 7, № 382. – С. 29–32.
98. Круглова, Л.С. Барьерная функция кожи: основные причины нарушений и методы коррекции / Л.С. Круглова, Е.С. Понич, Р.Н. Левшин // Южно-уральский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 37–43.
99. Кубанов, А.А. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года / А.А. Кубанов, Е.В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95, № 4. – С. 8–23.
100. Куваева, И.Б. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей / И.Б. Куваева, К.С. Ладодо. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
101. Кудрявцева, А.В. Атопический дерматит у детей и подростков / А.В. Кудрявцева // Медицинский совет. – 2010. – № 5–6. – С. 78–86.
102. Курдина, М.И. Ультразвуковая диагностика в дерматологии / М.И. Курдина, Л.А. Макаренко, Н.Ю. Маркина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 4. – С. 11–15.
103. Лебедев, К.А. Иммунофизиология эпителиальных клеток и образраспознающие рецепторы / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 2. – С. 97–109.
104. Лизоцим – грани возможного / В.Г. Овсянников, Ю.Е. Торопкина, В.В. Краскевич [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С. 147.
105. Литяева, Л.А. Особенности формирования кишечной микробиоты у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям / Л.А. Литяева, С.Ю. Носырева // Актуальная инфектология. – 2016. – Т. 2, № 11. – С. 151–153.

106. Лусс, Л.В. Коррекция иммунных нарушений при атопическом дерматите у детей / Л.В. Лусс // *Consilium Medicum*. Приложение к журналу Педиатрия. – 2011. – № 1. – С. 16-20.
107. Мазанкова, Л.Н. Патогенетическое значение изменений микробиоценоза кишечника при атопическом дерматите у детей / Л.Н. Мазанкова, Н.В. Матюнина, Н.В. Новосад // *Пластическая хирургия и косметология*. – 2012. – № 2. – С. 241–244.
108. Макарова, С.Г. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? / С.Г. Макарова, Л.С. Намазова–Баранова // *Педиатрическая фармакология*. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 38–45.
109. Малинина, Н.В. Атопический дерматит у детей и микробиота кишечника. Исследование методом масс-спектрометрии микробных маркеров / Н.В. Малинина, Г.А.Осипов, Н.Б. Бойко // *Педиатр*. – 2010. – Т. 1, № 1. – М51.
110. Маски пищевой аллергии / Д.В. Печкуров, А.А.Тяжева, А.М. Коновалова, Е.С. Липатова // *Практическая медицина*. – 2018. – 2(113). – С.5-10.
111. Мачарадзе, Д.Ш. Длительная поддерживающая терапия атопического дерматита / Д.Ш. Мачарадзе, В.И. Пешкин, Т.А. Золотарева // *Фарматека*. – 2015. – № S1. – С. 22-25.
112. Мачарадзе, Д.Ш. Эозинофильные гастроинтестинальные болезни у детей. Пора ставить диагноз / Д.Ш. Мачарадзе // *Лечащий врач*. – 2016. – № 1. – С. 41.
113. Мельникова, И.Ю. Восстановление микробиоценоза кишечника в комплексной терапии атопического дерматита у детей / И.Ю. Мельникова, М.М. Горюнова, М.В. Самсонова // *Вопросы современной педиатрии*. – 2007. – Т.6, № 4. – С. 123-127.
114. Меркушова, Е.Д. Механизмы врожденного иммунитета в патогенезе псориаза: подходы к таргетной терапии / Е.Д. Меркушова, Е.М. Хасанова, Л.В. Ганковская // *Медицинская иммунология*. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 449–458.
115. Метаболические изменения у больных распространенными хроническими дерматозами в процессе длительных динамических наблюдений / Л.Н.

- Химкина, Н.А. Добротина, Т.В. Копытова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – № 4. – С.16-21.
116. Мигачева, Н.Б. Иммунологические эффекты пробиотиков в профилактике аллергических заболеваний у детей / Н.Б. Мигачева, Д.В. Печкуров, О.Н. Зайнуллина // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14, № 6. – С. 25–32.
117. Мигачева, Н.Б. Распространенность атопического дерматита у детей раннего возраста в г. Самара / Н.Б. Мигачева, А.В. Жестков // Российский аллергологический журнал. – 2017. – Т. 14, № S1. – С. 98-101.
118. Мигачёва, Н.Б. Роль кожного микробиоценоза в дисфункции эпидермального барьера и развитии атопического дерматита у детей раннего возраста из группы риска / Н.Б. Мигачёва // Российский аллергологический журнал. – 2019. – № 1. – С. 59–64.
119. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии / А.И. Хавкин, Т.В. Косенкова, Е.А. Бойцова [и др.] // Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция / Под редакцией С.В. Бельмера и А.И. Хавкина. – Второе издание, переработанное и дополненное. – Москва : Медпрактика, 2020. – С. 324-337.
120. Микробиотические и моторные расстройства желудочно-кишечного тракта при тяжелом атопическом дерматите у детей / Н.Г. Короткий, Н.М. Наринская, С.В. Бельмер, М.Д. Ардатская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 125 (1). – С. 21–27.
121. Микробиоценоз кишечника у детей, страдающих атопическим дерматитом, в зависимости от вида вскармливания и состояния микробиоты кишечника кормящих матерей / Х.К. Шодиев, М.И. Абдуллаев, Т.Т. Шахабиддинов, Р.Ш. Мухамеджанова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 1. – С. 57-60.
122. Микробиоценоз кожи у больных атопическим дерматитом и его коррекция / С.В. Батыршина, Л.А. Хаертдинова, Р.Г. Халилова, Е.Е. Сабынина // Практическая медицина. – 2013. – Т. 1, № 4 (73). – С. 33–37.

123. Милькото, Н.А. Шкала оценки дерматоскопических симптомов при атопическом дерматите / Н.А. Милькото, И.Г. Шиманская, В.В. Крумкачев // Медицинские новости. – 2021. – № 8(323). – С. 64-68.
124. Мирюгина, Р.Н. Характеристика биологических свойств *Staphylococcus aureus* / Р.Н. Мирюгина // Университетская медицина Урала. – 2017. – Т. 3, № 2(9). – С. 76-78.
125. Молочков, В.А. Наружная глюкокортикоидная терапия псориаза и атопического дерматита / В.А. Молочков, О.В. Матвеева // Фарматека. – 2018. – № S4. – С. 58-63.
126. Москалев, А.В. Хемокины, их рецепторы и особенности развития иммунного ответа / А.В. Москалев, А.С. Рудой, В.Я. Апчел // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – № 2(58). – С. 182-187.
127. Мурашкин, Н.Н. Принципы терапии атопического дерматита в детском возрасте в аспекте современных представлений о патогенезе заболевания / Н.Н. Мурашкин, Э.Т. Амбарчян, А.И. Материкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 3. – С. 85–88.
128. Мутации гена филлагрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей / С.В. Левашева, Э.И. Эткина, Л.Л. Гурьева [и др.] // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 24.
129. Наринская, Н.М. Роль функциональных нарушений моторики кишечника у детей с атопическим дерматитом (механизмы развития, диагностика, коррекция): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / Наринская, Наталья Михайловна. - М., 2016. – 29 с.
130. Нарушения показателей местного и системного иммунитета у детей с атопическим дерматитом / Т.Б. Касохов, А.А. Царева, А.И. Мазур [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 43. – С. 16-19.
131. Недельская, С.Н., Лечение пищевой аллергии у детей / С.Н. Недельская, О.П. Пахальчук // Здоров'я України. – 2011. – № 4 – С.40-41.

132. Некоторые биологические свойства доминирующих возбудителей острых кишечных инфекций / Н.Г. Малыш, В.Н. Голубничая, Н.Д. Чемич [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59, № 10. – С.45-48.
133. Николаева, И.В. Референтные значения состава кишечной микрофлоры у детей раннего возраста / И.В. Николаева, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина // Практическая медицина – 2012. – Т. 62, № 7. – С. 114–117.
134. Никольская, А.Ю. Иммуномодулирующая терапия атопического дерматита у детей путем введения пробиотиков / А.Ю. Никольская // Российский педиатрический журнал. – 2019. – 22(5). – С.296.
135. Новые возможности в фармакотерапии атопического дерматита / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, А.О. Ляпон, Т.В. Айвазова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 3. – С. 68–75.
136. Новые тенденции в профилактике атопического дерматита у детей. / В.А. Ревякина, Е.Ю. Березина, Т.Б. Сенцова [и др.] // Педиатрия – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 6-11.
137. Новый подход к оценке и коррекции нарушения биоценоза кишечника у детей с атопическим дерматитом / Д.В. Печкуров, О.Н. Зайнуллина, А.А. Тяжева, А.В. Лямин // Наука и инновации в медицине. – 2019. – Т. 4, № 1. – С.53-57.
138. Носырева, С.Ю. Характеристика кишечного синдрома у детей с атопическим дерматитом / С.Ю. Носырева, Л.А. Литяева // Практическая медицина. – 2009. – 8(40). – С.68.
139. Омурзакова, А.Т. Ультразвуковая анатомия кожи: Обзор / А.Т. Омурзакова, В.А. Изранов // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. – 2019. – № 4. – С. 85–95.
140. Особенности местного иммунитета у детей с рекуррентными респираторными инфекциями на фоне атопического дерматита / Е.И. Погорелова, А.В. Почивалов, А.А. Звягин, О.А. Панина // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 105–109.

141. Отраслевой стандарт «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (ОСТ 91 500.11.0004–2003). – М., 2003.
142. Оценка состояния кожи современными неинвазивными методами в процессе коррекции возрастных изменений с использованием эрбиевого и неодимового лазеров / Н.А. Шанина, А.В. Патрушев, А.В. Самцов, Н.С. Кравцова // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2018. – № 1 (61). – С. 102–107.
143. Пат. RU 2638970 С1 Российская Федерация, МПК А61В 10/00. Способ сбора материала с поверхности кожи для микробиологического исследования у детей первого года жизни и устройство для его осуществления / Н. Б. Мигачева, Т. И. Каганова, А. В. Жестков [и др.] ; заявитель и патентообладатель Мигачева Наталья Бегиевна. - 2016138412 : заявл. 27.09.2016 : опубл. 19.12.2017, Бюл. № 35. – 5 с.
144. Персистирующая диарея как проявление гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста: возможности диагностики / А.М. Коновалова, Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева, О.Н. Зайнуллина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, №2. – С. 62-68.
145. Перспективные направления в терапии атопического дерматита / А.А. Кубанова, А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, Д.В. Прошутинская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 5. – С. 34–46.
146. Печкуров, Д.В. Биопсихосоциальная модель функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта: что нового в этиологии, патогенезе, диагностике и лечении? / Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева, Ю.Е. Алленова, Е.А. Шахматова // Вопросы детской диетологии. – 2014. – Т.12, №1. – С.61-65.
147. Пилотное исследование уровней Toll- подобного рецептора 2 и тимического стромального лимфопоэтина в сыворотке крови детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, З.Р. Хисматуллина, Л.В. Ганковская // Педиатрия. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 64-71.

148. Плетнева, Н.Г. Диагностические возможности копрограммы / Н.Г. Плетнева, В.И. Лещенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 6. – С. 26 – 30.
149. Поддерживающая терапия при atopическом дерматите у взрослых и детей / Е.В. Матушевская, О.Д. Коцарева, Ю.И. Матушевская, Е.В. Свирщевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 14-20.
150. Полиморфизм toll-подобных клеточных рецепторов TLR2 и TLR4 и уровень цитокинов у больных atopическим дерматитом / Р.С. Фассахов, Ю.А. Тюрин, И.Д. Решетникова [и др.] // Российский аллергический журнал. – 2017. – Т. 14, № S1. – С. 151–152.
151. Попова, О.А. Роль вспомогательной базисной терапии в комплексном лечении atopического дерматита / О.А. Попова // Бюллетень медицинских интернет конференций. – 2014. – Т. 4, № 4. — С. 361.
152. Поражения верхнего отдела пищеварительного тракта у детей дошкольного возраста с atopическим дерматитом и гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии / Н.Е. Сазанова, Е.И. Шабунина, Н.Ю. Широкова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92, № 3. – С.13-17.
153. Прижизненный ОКТ-мониторинг морфологических изменений кожи как контроль эффективности лечения дерматозов / Г.А. Петрова, И.Л. Шливно, М.В. Зорькина [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 1. – С. 36–40.
154. Припутневич, Т.В. Масс-спектрометрия – новое слово в клинической микробиологии / Т.В. Припутневич, А.Р. Мелкумян // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 12. – С. 842–848.
155. Пробиотики в профилактике и терапии atopического дерматита у детей / Д.В. Заславский, В.П. Новикова, И.Н. Чупров [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 51–57.

156. Прошутинская, Д.В. Атопический дерматит у детей. современный алгоритм лечения и контроля над заболеванием / Д.В. Прошутинская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 2. – С. 65–70.
157. Прошутинская, Д.В. Новые возможности терапии атопического дерматита у детей и взрослых / Д.В. Прошутинская, М.М. Бутарева, Л.А. Иноятова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 3. – С. 78–82.
158. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
159. Регуляторное действие комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов на мышинные макрофаги, инфицированные *Micobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью / Л.В. Ковальчук, Ю.В. Гвоздева Л.Н. Черноусова [и др.] // Журнал микробиологии, иммунологии и иммунобиологии. – 2010. – № 3. – С. 52-55.
160. Результаты генотипирования штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных с кожи лиц с хроническими дерматозами / О.Е. Фалова, Н.И. Потатуркина-Нестерова, Е.Н. Ильина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 11. – С. 51-55.
161. Репецкая, М.Н. Дисбиотические нарушения кишечника у детей в современных условиях / М.Н. Репецкая, О.М. Бурдина, Е.А. Торопова // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 4 (56). – С. 19-23.
162. Репецкая, М.Н. Лечение атопического дерматита у детей с учетом микробиоценоза кожи / М.Н. Репецкая, Е.В. Шайдуллина, К.С. Богатырева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12. – С. 350-354.
163. Роль интегринов в формировании и гомеостазе эпидермиса и придатков кожи / А.Л. Риппа, Е.А. Воротеяк, А.В. Васильев, В.В. Терских // Acta Naturae. – 2013. – Т. 5, № 4 (19). – С. 24–36.

164. Роль нейромедиаторов в развитии воспаления в коже больных атопическим дерматитом / О.Р. Катунина, В.В. Чикин, Л.Ф. Знаменская, Л.А. Иноятова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 5. – С.91-101.
165. Роль Толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета в развитии акушерской и гинекологической патологии / О.П. Лебедева, С.П. Пахомов, П.В. Калуцкий [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – №1. – С. 19-26.
166. Рычагов, Г.П. Патогенез раневого процесса / Г.П. Рычагов, В.А. Гинюк // Хирургия. Восточная Европа. – 2013. – Т. 3, № 7. – С. 139–151.
167. Силков, А.Н. Цитокины в иммунопатогенезе атопического дерматита / А.Н. Силков, Т.В. Ковалевская-Кучерявенко, С.В. Сенников // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, №1. – С. 5-10.
168. Смирнова, Г.И. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей / Г.И. Смирнова, Г.Р. Манкуте // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т. 18, № 6. – С. 46–53.
169. Смирнова, Г.И. Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении атопического дерматита у детей / Г.И. Смирнова // Лечащий врач. – 2016. – № 1. – С. 6–10.
170. Смирнова, Г.И. Нарушения микробиоты кожи и формирование атопического дерматита у детей / Г.И. Смирнова, А.А. Корсунский // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 243-250.
171. Смирнова, Г.И. Новое в патогенезе и лечении атопического дерматита у детей / Г.И. Смирнова // Российский педиатрический журнал – 2013. – № 6. – С. 53-57.
172. Смирнова, Г.И. Управление течением болезни: атопический дерматит у детей // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 45-53.
173. Смолкин, Ю.С. Поддержание ремиссии и профилактика обострений заболевания у детей с атопическим дерматитом. Позиционная статья Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России / Ю.С. Смолкин, Н.Б.

- Мигачева, О.Ю. Смолкина // Педиатрия. CONSILIUM MEDICUM. – 2020. – № 2. – С. 38–45.
174. Снарская, Е.С. Некоторые клинико–иммунологические аспекты патогенеза атопического дерматита и роль толл–подобных рецепторов / Е.С. Снарская // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 109–110.
175. Соболева, Н.Г. Эффективность пребиотиков и полиферментных препаратов в терапии острых кишечных инфекций у детей / Н.Г. Соболева, Н.Х. Тхакушинова // Детские инфекции. – 2010. – № 2. – С. 53-57.
176. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите / Т.В. Виноградова, А.А. Чуслева, Е.Е. Варламов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 1. – С. 76–81.
177. Современные методы коррекции синдрома раздраженной кожи лица / М.М. Тлиш, О.А. Катханова, Т.Г. Кузнецова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 5. – С. 48–53.
178. Современные методы оценки гидратации и биомеханических свойств кожи / О.С. Панова, Е.И. Губанова, Н.Г. Лапатина [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 2. – С. 80–87.
179. Современные неинвазивные технологии визуализации в дерматологии / Ю.Ю. Штиршнайдер, А.В. Миченко, О.Р. Катунина, А.Р. Зубарев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 41–53.
180. Современные представления о нарушениях микробиоты кишечника как факторе развития атопического дерматита у детей / Ю.В. Юдина, А.А. Корсунский, А.И. Аминова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 44-50.
181. Современные топические глюкокортикостероиды при лечении атопического дерматита / А.В. Сухарев, А.В. Патрушев, Р.Н. Назаров [и др.] // Consilium medicum. – 2014. – № 6. – С. 98-100.

182. Современный взгляд на иммунопатогенез атопического дерматита / Е.И. Погорелова, А.В. Почивалов, О.А. Панина [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 157–163.
183. Современный взгляд на лечение атопического дерматита с позиции дерматолога и гастроэнтеролога / Е.В. Матушевская, И.А. Комиссаренко, Е.В. Владимирова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 104-108.
184. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия) часть 1 / Ю.С. Смолкин, И.И. Балаболкин, И.А. Горланов [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2020. – Т. 60, № 1. – С. 4–25.
185. Сорокина, Е.В. Toll–подобные рецепторы и первичное распознавание патогена при дерматозах инфекционной и неинфекционной этиологии / Е.В. Сорокина // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 2. – С. 6–15.
186. Сравнительный анализ качественного и количественного состава лактобактерий у детей с отягощенным аллергоанамнезом и у здоровых детей / М.Н. Сакенова, Л.С. Омарова, К.К. Кайырбекова [и др.] // Тюменский медицинский журнал. – 2016. – Т.18, № 1. С. 47-51.
187. Стасева, И.М. Топические глюкокортикостероиды в наружной терапии дерматозов // Медицинский совет. – 2012. – № 1. – С. 86-88.
188. Стукова, Е.И. Патогенетическое значение золотистого стафилококка при атопическом дерматите / Е.И. Стукова, Ю.В. Кениксфест // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – С. 680–687.
189. Стукова, Е.И. Современные особенности клинического течения атопического дерматита, осложненного вторичной инфекцией. Выбор тактики терапии / Е.И. Стукова, Ю.В. Кениксфест, Н.П. Торопова // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 9. – С. 119–125.

190. Тактика наружной терапии больных атопическим дерматитом с применением различных лекарственных форм топического глюкокортикостероида / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест [и др.] // Лечащий врач. – 2020. – № 2. – С. 58-63.
191. Тимусный стромальный лимфопоэтин как предиктор формирования гипертрофических изменений слизистой оболочки носа у детей с атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом / С.В. Красильникова, Д.Ю. Овсянников, Т.И. Елисеева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 71-77.
192. Титова, Н.Д. Рекомендации по безопасному применению топических глюкокортикостероидов у детей / Н.Д. Титова // Педиатрия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 509-521.
193. Торопова, Н.П. Атопический дерматит у детей – современные клинко-патогенетические аспекты заболевания и подходы к наружной терапии / Н.П. Торопова, К.Н. Сорокина, Н.К. Левчик // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 98-105.
194. Торопова, Н.П. Атопический дерматит детей и подростков – эволюция взглядов на патогенез и подходы к терапии / Н.П. Торопова, К.Н. Сорокина, Т.С. Лепешкова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 6. – С. 50-59.
195. Тренева, М.С. Возможности прогнозирования риска развития атопического дерматита в раннем возрасте по данным аллергологического анамнеза трех поколений родственников / М.С. Тренева, Е.Е. Варламов // Педиатрия. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 47–51.
196. Ультразвуковая оценка кожи у здоровых детей и детей с атопическим дерматитом / И.В. Дворяковский, К.А. Ларина, Г.М. Дворяковская [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 2. – С. 52–58.

197. Ультразвуковое исследование кожи (обзор литературы) / К.А. Зубейко, М.В. Курлович, М.В. Смысленкова, Е.Г. Привалова // Радиология–практика. – 2014. – № 6. – С. 40–49.
198. Условно-патогенные энтеробактерии при atopическом дерматите: есть ли взаимосвязь? / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печуров, А.В. Лямин, А.В. Жестков // Вопросы детской диетологии. – 2018. – Т. 16, № 5. – С.32-38.
199. Утц, С.Р. Перспективы применения оптической когерентной томографии для визуализации заболеваний кожи / С.Р. Утц, С.А. Ювченко // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 392–396.
200. Феденко, Е.С. Атопический дерматит. Когда и как использовать топические глюкокортикостероиды / Е.С. Феденко // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 32-36
201. Федорцов, О.Е. Дерматоскопия и ультразвуковая диагностика кожи как малоинвазивные методы обследования при atopическом дерматите у детей / О.Е. Федорцов, О.Н. Мочульская // Современная педиатрия. – 2016. – № 7 (79). – С. 54–58.
202. Филимонкова, Н.Н. Опыт применения такролимуса в комплексной терапии atopического дерматита / Н.Н. Филимонкова, Я.В. Кащеева, М.С. Колбина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – С. 117—122.
203. Флуер, Ф.С. Стафилококки и их энтеротоксины как факторы риска возникновения atopического дерматита / Ф.С. Флуер // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 124–127.
204. Хавкин, А.И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей и микробиота / А.И. Хавкин, О.Н. Комарова // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 54-62.
205. Хавкин, А.И. Нарушение микробиоценоза кишечника у детей. Пособие для врачей / А.И. Хавкин, О.Н. Комарова. – М.: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2016. – 48 с.

206. Халатов, В.А. Иммунологические показатели слюны у жителей Липецкой области / В.А. Халатов, А.В. Гулин, Е.В. Невзорова // Вестник российских университетов. Математика. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 354–356.
207. Халфин, А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А.А. Халфин. – М.: Бином, 2008. – 505 с.
208. Характеристика микробиома основных биотопов у детей с атопическим дерматитом / О.Н. Зайнуллина, Д.В. Печкуров, А.В. Лямин, З.Р. Хисматуллина // Педиатрия. – 2020. – Т. 99, № 2. – С.74-80.
209. Харченко, О.Ф. Проблема дисбактериоза у детей в современных условиях / О.Ф. Харченко // Медицинские новости. – 2013. – № 6. – С.50-56.
210. Хисматуллина, З.Р. Качество жизни и комплаентность у больных атопическим дерматитом / З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров, О.Н. Зайнуллина // Южно-уральский медицинский журнал. – 2016. – № 4. – С. 10-12.
211. Хисматуллина, З.Р. Современный подход к наружной терапии легких форм атопического дерматита / З.Р. Хисматуллина, О.Н. Зайнуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5 (65). – С. 168-171.
212. Холлендер, М. Непараметрические методы статистики / М. Холлендер, Д. Вульф. – М.: Финансы и статистика, 1983. – 518 с.
213. Чаплыгина, С.И. Особенности диагностики и лечения синдрома диспепсии у детей с атопическим дерматитом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук 14.00.09 / Чаплыгина, Светлана Ивановна. – Самара, 2011 – 22 с.
214. Черешнев, В.О. Сравнение УЗИ и ОКТ в качестве методов визуализации структур кожи и кровеносных сосудов / В.О. Черешнев, И.В. Кулешов, С.Г. Проскурин // Современная наука: теория, методология, практика: материалы 2-ой Всероссийской (национальной) научно-практической конференции. – Тамбов, 2020. – С. 219–222.
215. Черниш, Ю.Р. Современные особенности ведения детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии / Ю.Р. Черниш, Е.Н. Охотникова // Здоровье ребенка. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 215-223.

216. Шайдуллина, Е.В. Микробный пейзаж кожи и слизистых оболочек при атопическом дерматите у детей / Е.В. Шайдуллина // Молодые ученые – здравоохранению Урала: материалы межрегиональной научной сессии молодых ученых 2010 года. – Пермь, 2010. – С. 62–68.
217. Шливко, И.Л. Возможность индивидуализации, контроля эффективности и безопасности терапии дерматозов на основе оценки морфофункционального состояния кожи методом ОКТ: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук 14.01.10 / Шливко Ирена Леонидовна. – Москва, 2014. – 48 с.
218. Шульпекова, Ю.О. Значение факторов питания при синдроме раздраженного кишечника / Ю.О. Шульпекова, А.В. Седова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 5. – С.94-100.
219. Щеплягина, Л.А. Секреторный иммуноглобулин А в формировании местного иммунитета в детском возрасте / Л.А. Щеплягина // Лечение и профилактика. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 49–55.
220. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей / П.В. Шумилов, М.И. Дубровская, О.В. Юдина [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – № 3. – С.16-25.
221. Эффективность и безопасность терапии топическими ингибиторами кальциневрина при атопическом дерматите у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 167-171
222. Эффективность поликомпонентного пробиотического препарата в комплексной терапии атопического дерматита у детей / О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 110–116.

223. Юдицкий, А.Д. Особенности патогенеза гастродуоденальной патологии у детей с аллергиями (обзор литературы) / А.Д. Юдицкий // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 8. – С. 983–985.
224. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 752 с.
225. 16S gut community of the Cameron County Hispanic Cohort / M.C. Ross, D.M. Muzny, J.B. McCormick [et al.] // *Microbiome*. – 2015. – V. 3. – P. 7.
226. Abt, M.C. Commensal bacteria mediated defenses against pathogens. / M.C. Abt, E.G. Pamer // *Curr. Opin. Immunol.* – 2014. – V. 29. – С. 16–22.
227. Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis / P.F. Cheung, C.K. Wong, A.W. Ho [et al.] // *Int Immunol.* – 2010. – Vol.22, № 6. – P.453-67.
228. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections / Y. Lai [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. – 2010. – № 130. – P. 2211–2221.
229. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age / Y.M. Sjögren, M.C. Jenmalm, M.F. Böttcher [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2009. – Vol. 39, № 4. – P. 518–526.
230. Analysis of colonization and genotyping of the exotoxins of *staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis / S.Y. Na, J.Y. Roh, J.M. Kim [et al.] // *Ann. dermatol.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 413–9.
231. Analysis of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 expression in lesional and non-lesional skin of patients with atopic dermatitis / W. Owczarec, M. Palpinska, T. Targowski [et al.] // *Cytokine*. – 2010. – № 50. – P. 181–185.
232. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation / J. Schmitt, S. Langan, S. Deckert [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – № 132.– P. 1337–47.
233. Atopic dermatitis and cytokines: recent patients in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis – Part I: Cytokines in atopic

- dermatitis / J. Lee., G. Noh, S. Lee [et al.] // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 222-247.
234. Atopic dermatitis: a practice parameter update / L. Schneider, P. Lio, M. Boguniewicz [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – № 131. – P. 295–9.
235. Atopic keratinocytes induce increased neurite outgrowth in a coculture model of porcine dorsal root ganglia neurons and human skin cells / D. Roggenkamp, S. Falkner, F. Stäb [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2012. – № 132. – P. 1892-1900.
236. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020 / M. Aw, J. Penn, G.M. Gauvreau [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 181, № 1. – P. 1–10.
237. Bacteriocin production: a probiotic trait? / A. Dobson, P.D. Cotter, R.P. Ross, C. Hill // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2012. – Vol. 78, № 1. – P. 1–6.
238. Bao, L. IL-4 up-regulates epidermal chemotactic, angiogenic, and pro-inflammatory genes and down-regulates antimicrobial genes in vivo and in vitro: relevant in the pathogenesis of atopic dermatitis / L. Bao, V.Y. Shi, L.S. Chan // *Cytokine.* – 2013. – V.61, № 4 – P. 19–25.
239. Berke, R. Atopic dermatitis: an overview / R. Berke, A. Singh, M. Guralnick // *J. Am. Fam. Phys.* – 2012. – V.186 (1). – P. 35-42.
240. Bieber, T. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy / T. Bieber, M. Cork, S. Reitamo // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67. – P. 969–975.
241. Bifidobacterium bifidum as an example of a specialized human gut commensal / F. Turrone, S. Duranti, F. Bottacini [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2014. – Vol. 5. – C. 437.
242. Blume-Peytavi. U. Atopic dermatitis in children: management of pruritus / U. Blume-Peytavi, M. Metz // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2012. – V. 26, № 6. – P. 2-8.
243. Brezinski, E.A. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids / E.A. Brezinski,

- E.P. Chase, A.W. Armstrong // *JAMA Dermatol.* – 2013. – V. 149, № 3. – P. 350-355.
244. Brunner, P.M. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis / P.M. Brunner, D.Y.M. Leung, E. Guttman-Yassky // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – V. 120 (1). – P.34-41.
245. Brüssow, H. Turning the inside out: the microbiology of atopic dermatitis / H. Brüssow // *Environm. Microbiol.* – 2016. – Vol. 18, № 7. – P. 2089–2102.
246. Cardona, I.D. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies / I.D. Cardona, S.H. Cho, D.Y. Leung // *Am J Clin Dermatol.* – 2006. – V. 7(5). – P.273-9.
247. Clinical features and *Staphylococcus aureus* colonization/infection in childhood atopic dermatitis / K.L. Hon, Y.C. Tsang, N.H. Pong [et al.] // *J Dermatolog Treat.* – 2016. – Vol. 27, № 3. – P.235-40.
248. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we and where should we go? / T. Bieber, A.M. D'Erme, C.A. Akdis [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 139, № 4. – P. 58–64.
249. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (CUPPA): a world allergy organization position paper / A. Fiocchi, W. Burks, S.L. Bahna [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2012. – № 5(11). – P. 148–167.
250. Comparison of bacterial identification by MALDI-ToF mass spectrometry and conventional diagnostic microbiology methods: agreement, speed and cost implications / K. El-Bouri, S. Johnston, E. Rees [et al.] // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2012. – V. 69, № 2. – P. 47-55.
251. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals / S. Naik, N. Bouladoux, C. Wilhelm [et al.] // *Science.* – 2012. – Vol. 337, № 1 – P. 115–1119.
252. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I / A. Wollenberg, S. Barbarot., T. Bieber [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2018. – Vol. 32, № 5. – P. 657–682.

253. Cytokines and the skin barrier / H.H. Kai, C. Cornelissen, B. Lüscher, J.M. Baron // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14. – P. 6720–6745.
254. Decrease in circulating Th17 cells correlates with increased levels of CCL17, IgE and eosinophils in atopic dermatitis / S. Hayashida, H. Uchi, Y. Moroi, M. Furue // *J. Dermatol. Sci.* – 2011. – Vol. 61, №: 3: – P. 180-186.
255. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. / H.E. Jakobsson, T.R. Abrahamsson, M.C. Jenmalm [et al.] // *Gut* – 2013. – Vol. 63, № 4. – P. 559–566.
256. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures / C. Roduit, R. Frei, G. Loss [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – № 130. – P. 130–6.
257. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing / M. Kato, H. Tsukagoshi, M. Yoshizumi [et al.] // *Pediat. Allergy Immunol.* – 2011. – V.22, № 1. Pt 2: e87—94.
258. Differential profiles of soluble and cellular toll like receptor (TLR)-2 and 4 in chronic periodontitis / H. Al Qallaf, Y. Hamada, S. Blanchard [et al.] // *PLoS ONE.* – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0200231.
259. Disease awareness and management behavior of patients with atopic dermatitis: a questionnaire survey of 313 patients / J.E. Kim, Y.B. Lee, J.H. Lee [et al.] // *Annals of dermatology.* – 2015. – Vol. 27, № 1. – P. 40-47.
260. Dual Role of Toll-Like Receptors in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / G.F.G. Bezemer, S. Sagar, J. van Bergenhenegouwen [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2012. – Vol. 64, № 2. – P. 337–358.
261. Duranti, S. Genomic characterization and transcriptional studies of the starch-utilizing strain *Bifidobacterium adolescentis* 22L / S. Duranti, F. Turrone, G. A. Lugli [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2014. – V. 80, № 19. – C. 6080–6090.

262. Enhanced expression and secretion of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and after superficial skin injury / J. Harder, S. Dressel, M. Wittersheim [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2010. – Vol. 130. – P. 1355–1364.
263. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN), an antimicrobial protein with chemotactic activities for dendritic cells / D. Yang, H.F. Rosenberg, Q. Chen [et al.] // *Blood*. – 2003. – Vol. 102, № 9. – P. 3396–403.
264. Eosinophilic Gastritis in Children: Clinicopathological Correlation, Disease Course and Response to Therapy / H.M. Ko, R.A. Morotti, O. Yershov, M. Chehade // *J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109, № 8. – P. 1277-1285.
265. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children / A. Wollenberg, S. Christen-Zäch, A. Taieb [et al.] // *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – V. 34, № 12. – P. 2717-2744.
266. Expression of human beta-defensins in children with chronic inflammatory bowel disease / M. Zilbauer, A. Jenke, G. Wenzel [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 10. – P. 15389.
267. Expression of TLR2 and TLR4 on peripheral blood monocytes during exacerbation of atopic dermatitis / N.N. Tsybikov, I. Petrisheva, E.V. Fefelova [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 140–145.
268. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis / H. Song, Y. Yoo, J. Hwang [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – № 137. – P. 852–860.
269. Finlay, A.Y. Measurement of disease activity and outcome in atopic dermatitis / A.Y. Finlay // *Br. J. Dermatol.* – 1996. – Vol. 135, № 4. – P. 509-15.
270. Foster, E. Eosinophils increase neuron branching in human and murine skin and in vitro / E. Foster, E. Simpson, L. Fredrikson // *Plos ONE*. – 2011. – Vol. 6. – P. 22029.
271. Francino, M.P. Early development of the gut microbiota and immune health. / M.P. Francino // *Pathog. (Basel, Switzerland)* – 2014. – Vol. 3, № 3. – C. 769–790.

272. Friedman, B.C. Anti-staphylococcal treatment in dermatitis / B.C. Friedman, R.D. Goldman // *Canadian Family Physician • Le Medecin de famille canadien*. – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 669–671.
273. Fujita, H. The role of IL-22 and TH22 cells in human skin diseases / H. Fujita // *Journal of dermatological science*. – 2013. – Vol. 72, № 1. – P. 3-8.
274. Fungal protein MGL-1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients / T. Hiragun, K. Ishii, M. Hiragun [et al.]. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 132, № 3. – P. 608-615.
275. Gillaspay, A.F. Staphylococcus. Introduction. Staphylococcal Enterotoxins. *Encyclopedia of Food Microbiology* / A.F. Gillaspay, J.J. Iandolo. – Oklahoma City, 2014. – P. 482–486.
276. Goleva, E. Epithelial barrier repair and prevention of allergy / E. Goleva, E. Berdyshev, D.Y. Leung // *J. Clin Invest.* – 2019. – V. 129, № 4, P. 1463-1474.
277. Grice, E.A. The skin microbiome / E.A. Grice, J.A. Segre // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2011. – V.9, № 4. – P. 244–53.
278. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies / L.F. Eichenfield, W.L. Tom, T.G. Berger [et al.] // *Journal of the American academy of dermatology*. – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 116-132.
279. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota / H. Chung, S.J. Pamp, J.A. Hill [et al.] // *Cell*. – 2012. – Vol. 149, № 7. – P. 1578–1593.
280. Guttman-Yassky, E. New Era of Biological Therapeutics in Atopic Dermatitis / E. Guttman-Yassky, N. Dhingra, D.Y. Leung // *Expert opinion on biological therapy*. – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 549-561.
281. Hegde, S. A skin-depth analysis of the integrins: role of the integrin network in health and disease / S. Hegde, S. Raghavan // *Cell Comm. Adhes.* – 2013. – Vol. 20, № 6. – P. 155–169.

282. Hon, K.L. Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview / K.L. Hon, A.K. Leung, B.Barankin // *American journal of clinical dermatology*. – 2013. – Vol. 14, № 5. – P. 389-399.
283. Hon, K.L. The atopic march: from skin to the airways / K.L. Hon, S.S. Wang, T.F. Leung // *Iran J. Allergy Asthma Immunol*. – 2012. – № 11. – P. 73–77.
284. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells / I.D. Iliev, I. Spadoni, E. Mileti [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58, № 11. – P. 1481–1489.
285. IgG from atopic dermatitis patients induces non-atopic infant thymic invariant natural killer T (iNKT) cells to produce IL-4, IL-17, and IL-10 / L.S. Santos, F.D.R. Sgnotto, T.R. Sousa [et al.] // *Int J. Dermatol*. – 2020. – Vol. 59, № 3. – P. 359-364.
286. IL-31 expression by inflammatory cells is preferentially elevated in atopic dermatitis / S. Nobbe, P. Dziunycz, B. Muhleisen [et al.] // *Acta Derm. Venereol*. – 2012. – № 92. – P. 24–8.
287. Increased levels of neurotoxin derived from fecal eosinophils in infants with dietary protein-induced enterocolitis syndrome / T. Wada, T. Toma, M. Muraoka [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol*. - 2014. – Vol. 25, № 6. – P. 617-619.
288. Infection cases in infants and small children with atopic dermatitis—own observations / H. Rotsztejn, J. Frankowska, B. Kamer, E. Trznadel-Grodzka // *Postepy Hig. Med. Dosw (online)*. – 2012. – № 66. – P. 96–103.
289. Integrin-mediated regulation of epidermal wound functions / C.M. Di Persio, R. Zheng, J. Kenney [et al.] // *Cell Tissue Res*. – 2016. – Vol. 365. – P. 467–482.
290. Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications / J. Kim, B.E. Kim, K. Ahn, D.Y.M. Leung // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2019. - Vol. 11, № 5. – P. 593-603.
291. Intestinal microbiota in healthy U.S. young children and adults—a high throughput microarray analysis / T. Ringel-Kulka, J. Cheng, Y. Ringel [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 5. – C. e64315.

292. Ionescu, M.A. Double blind clinical trial in a series of 115 patients with seborrheic dermatitis: prevention of relapses using a topical modulator of Toll like receptor 2 / M.A. Ionescu, A.S. Baroni, L.E. Brambilla // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2011. – Vol. 146, № 3. – P. 185–189.
293. IP-10 in atopic dermatitis / T. Yamashita, H. Akamatsu, A. Tomitaka [et al.] // *Allergy.* – 2003. – Vol. 58. – P. 261.
294. Jansens, M. Atopic eczema: the role of stratum corneum lipids in the skin barrier: doctoral thesis. – Leiden: Leiden University, 2013. – P. 38-64.
295. Jenmalm, M.C. Timing of allergy-preventive and immunomodulatory dietary interventions – are prenatal, perinatal or postnatal strategies optimal? / M.C. Jenmalm, K. Duchon // *Clin. Exp. Allergy.* – 2013. – № 43. – P. 273–278.
296. Kang, Y.B. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies / Y.B. Kang, Y. Cai, H. Zhang // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2017. – V. 45, № 3. - P. 305-309.
297. Katz, Y. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome / Y. Katz, M.R. Goldberg // *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 229-239.
298. Kim, B.E. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis / B.E. Kim, D.Y.M. Leung // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2018. - Vol. 10, № 3. – P. 207-215.
299. Kim, J. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications / J. Kim, B.E. Kim, D.Y.M. Leung // *Allergy Asthma Proc.* – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 84-92.
300. Lamellar lipid and ceramide composition in the stratum corneum of patients with atopic eczema / M. Janssens, J. Van Smeden, G.S. Gooris [et al.] // *Nat. Genet.* – 2011. – Vol. 44, № 2. – P. 207–214.
301. Lee, J.-H. Genomic insights into bifidobacteria / J.-H. Lee, D.J. O’Sullivan // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2010. – Vol. 74, № 3. – P. 378–416.

302. Legatzki, A. Microbiome diversity and asthma and allergy risk / A. Legatzki, B. Rösler, E. von Mutius // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2014. – Vol. 14, № 10. – P. 466.
303. Lentsch, A.B. CXC chemokines and prostate cancer: growth regulators and potential biomarkers / A.B. Lentsch // *Future Oncol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 651–658.
304. Li, M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders / M. Li, M. Wang, S.M. Donovan // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 74–86.
305. Loir, Y.L. Staphylococcus. Detection of Staphylococcal Enterotoxins. *Encyclopedia of Food Microbiology* / Y.L. Loir, J.–A. Hennekinne. – Academic Press, 2014. – P. 494–500.
306. Maintz, L. Modifications of the innate immune system in atopic dermatitis / L. Maintz, N. Novak // *J. Innate Immun.* – 2011. – № 3. – P. 131-141.
307. Mandava, A. High-resolution ultrasound imaging of cutaneous lesions / A. Mandava, P.R. Ravuri, R. Konathan // *Indian J. Radiol. Imaging.* – 2013. – Vol. 23, № 3. – P. 93–102.
308. Mane, S.K. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome / S.K. Mane, S.L. Bahna // *Curr. Opin Allergy Clin. Immuno.* – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 217-221.
309. McEver, R.P. Cell adhesion. *Hematology (Seventh Edition)* / R.P. McEver, F.W. Luscinskas // Elsevier. - 2018. – P. 127–134.
310. Mechanisms and risk factors for type 1 food allergies: the role of gastric digestion / S.C. Diesner, I. Pali-Schöll, E. Jensen-Jarolim, E. Untersmayr // *Wien Med Wochenschr.* – 2012. – V.162, № 23-24. – P. 13-18.
311. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis / L. Paternoster, M. Standl, C.M. Chen [et al.] // *Nat. Genet.* – 2012. – № 44. – P. 187–192.
312. Microbiom and its impact on gastrointestinal atopy / A.B. Muir, A.J. Benitez, K. Dods [et al.] // *Allergy.* – 2016. – № 71. – P. 1256-1263.

313. Microbiome and skin diseases / P.L. Zeeuwen, M. Kleerebezem, H.M. Timmerman, J. Schalkwijk // *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 514–520.
314. Microorganisms in the etiopathogenesis of Atopic Dermatitis / M. Pastuszka, M. Matych, A. Kaszuba [et al.] // *Postep. Derm. Alergol.* – 2012. – Vol. 29, № 3. – P. 215–221.
315. Molecular analysis of infant fecal microbiota in an Asian at-risk cohort-correlates with infant and childhood eczema / G.C. Yap, E.X. Loo, M. Aw [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2014. – №7. – P. 166.
316. Molecular and immunological characterization of *Staphylococcus aureus* in pediatric atopic dermatitis: implications for prophylaxis and clinical management / C. Pascolini, J. Sinagra, S. Pecetta [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* – 2011. – P. 718708.
317. Molecular identification of potential Th1/Th2 responsesmodulating bacterial genes using suppression subtractive DNA hybridization / D. Ghadimi, P.N. Njeru, C. Guidas [et al.] // *Immunobiology.* – 2014. –Vol. 219, № 3. – P. 208-217.
318. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense / D. Yang, A. Biragyn, D.M. Hoover [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 181–185.
319. Nakatsuji, T. Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas / T. Nakatsuji, R.L. Gallo // *J. Invest. Dermatol.* – 2012. – Vol. 132, № 3. – P. 887–895.
320. Noh, G. Atopic dermatitis and cytokines: the immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis--part II: negative regulation and cytokine therapy in atopic dermatitis / G. Noh, J. Lee // *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 248-261.
321. Nomura, F. Proteomebased bacterial identification using matrix assistedlaserdesorptionionization time of flight mass spectrometry (MALDI-ToF MS): A revolutionary shift in clinical diagnostic microbiology / F. Nomura // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1854, № 6. – P. 528–537.

322. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities / M. Suarez-Farinas, S.J. Tintle, A. Shemer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127, № 4. – P. 954–964.
323. Nutten, S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors / S. Nutten // *Ann. Nutr. Metab.* – 2015. – Vol. 66, № 1. – P. 8–16.
324. Olze, H. Comorbidities between nose and skin allergy / H. Olze, T. Zuberbier // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 457–63.
325. Ontogeny of the eotaxins in human lung / K.J. Haley [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* – 2008. – Vol. 294, № 2. – P. 214–224.
326. Orfali, R.L. Profile of skin barrier proteins and cytokines in adults with atopic dermatitis / R.L. Orfali, M.C. Zaniboni, V. Aoki // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2017. – Vol. 152, № 2. – P.140-147.
327. Plasmacytoid dendritic cells and dermatological disorders: focus on their role in autoimmunity and cancer / J. Charles, L. Chaperot, D. Salameire [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 16–23.
328. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis / A. Remitz, O. De Pità, A. Mota [et al.] // *J. Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32, № 12. – P. 2074-2082.
329. Probiotic mechanism of action / M. Bermudez-Brito, J. Plaza-Díaz, S. Muñoz-Quezada, [et al.] // *Annals of nutrition & metabolism.* – 2012. – Vol. 61, № 2. – P. 160-174.
330. Probiotics and food allergy / A.M. Castellazzi, C. Valsecchi, S. Caimmi [et al.] // *Ital J. Pediatr.* – 2013. – № 39. – P. 47-56.
331. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis / G. Zuccotti, F. Meneghin, A. Aceti [et al.] // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70, № 11. – P. 1356-71.

332. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis / J. Gittler, A. Shemer, M. Suárez-Fariñas [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130. – P. 1344–54.
333. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne / S. Fitz-Gibbon, S. Tomida, B.H. Chiu [et al.] // *The Journal of investigative dermatology.* – 2013. – V. 133, № 9. – P. 2152–2160.
334. Pyun, B.Y. Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children / B.Y. Pyun // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2015. – V. 7, № 2. – P. 101–105.
335. Raap, U. Neuroimmunological findings in allergic skin diseases / U. Raap, A. Kapp // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – V. 5, № 5. – P. 419-424.
336. Recent advances in atopic dermatitis / K. Ahn, B.E. Kim, J. Kim, D.Y. Leung // *Curr Opin Immunol.* – 2020. – № 66. – P.14-21.
337. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota / N. Kamada, Y.-G. Kim, H.P. Sham [et al.] // *Science* – 2012. – V. 336. – № 6086. – P. 1325–1329.
338. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota / M. Sun, C. He, Y. Cong, Z. Liu // *Mucosal. Immunol.* – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 969–978.
339. Rodger, P. Luscinskas. Cell adhesion. Hematology (Seventh Edition) / P. Rodger, W. McEver, Francis // Elsevier. – 2018. - P. 127-134.
340. Schommer, N. Structure and function of the human skin microbiome / N. Schommer, R.L. Gallo // *Trends Microbiol.* – 2013. – Vol. 21, № 12. – P. 660–668.
341. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / L. Nylund, M. Nermes, E. Isolauri [et al.] // *Allergy.* – 2015. – № 70.– P. 241–244.
342. Simon, D. Increased lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor-alpha, interferon-gamma and interleukin-10 production in atopic dermatitiss / D. Simon, L.R. Braathen, H.U. Simon // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 157, № 3. – P. 583-586.

343. Simpson, E.L. Comorbidity in atopic dermatitis / E.L. Simpson // *Curr. Dermatol. Rep.* – 2012. – Vol. 1, № 1. - P. 29–38.
344. Staphylococcal enterotoxin B induces specific IgG4 and IgE antibody serum levels in atopic dermatitis / R.L. Orfali, M.N. Sato, V.G. Santos [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2015. – Vol. 54, № 8. – P. 898-904.
345. Staphylococcus aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis / H.Y. Park, C.R. Kim, I.S. Huh [et al.] // *Ann. Dermatol.* – 2013. – Vol. 25, № 4. – P. 410–416.
346. Staphylococcus aureus enterotoxins modulate IL-22-secreting cells in adults with atopic dermatitis / R.L. Orfali, L.M. da Silva Oliveira, J.F. de Lima [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P.6665.
347. Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells / Y. Nakamura, J. Oscherwitz, K.B. Cease [et al.] // *Nature.* – 2013. – V. 503, № 3. – P. 97–401.
348. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome / C. Huttenhower, D. Gevers, R. Knight [et al.] // *Nature.* – 2012. – № 486. – P. 207–214.
349. Sugaya, M. Chemokines and skin diseases / M. Sugaya // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* – 2015. – Vol. 63, № 2. – P. 109–115.
350. Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution / J. Kim, E.H. Kim, I. Ohm [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2013. – № 132. – P. 495–8.
351. Taszkun, I. Assessment of CD11b and CD11/18 integrin expression on leukocytes of dogs with atopic dermatitis / I. Taszkun // *Bull Vet. Inst. Pulawy.* – 2014. – Vol. 58. – P. 99–103.
352. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis / H.H. Kong, J. Oh, C. Deming [et al.] // *Genome Res.* – 2012. – Vol. 22. – P. 850–859.
353. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation / K. Chen, X. Yi, Y. Liu [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2011. – Vol. 11, № 10. – P. 1391–1398.

354. The epithelial cell–derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch / S.R. Wilson, L. Thé, L.M. Batia [et al.] // *Cell*. – 2013. – Vol. 155, № 2. – P. 285–295.
355. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function / J. Van Smeden, M. Janssens, G.S. Gooris, J.A. Bouwstra // *Biochim Biophys Acta*. – 2014. – Vol. 1841, № 3. – P. 295–313.
356. The International Study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis / J. Mallol, J. Crane, E. von Mutius [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2013. – № 41. – P. 73–85.
357. The long-term stability of the human gut microbiota / J.J. Faith, J.L. Guruge, M. Charbonneau [et al.] // *Science*. – 2013. – V. 341, № 6141. – C. 1237439.
358. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis / P.M. Smith, M.R. Howitt, N. Panikov [et al.] // *Science*. – 2013. – Vol. 341, № 6145. – P. 569–573.
359. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – № 6. – P. 237.
360. The role of intestinal microbiota and the immune system / F. Purchiaroni, A. Tortora, M. Gabrielli [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17. – P. 323–333.
361. The soluble form of Toll–Like receptor 2 is elevated in serum of multiple sclerosis patients: a novel potential disease biomarker / M.J. Hossain, E. Morandi, R. Tanasescu [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 457.
362. The value of ultrahigh resolution OCT in dermatology–delineating the dermo–epidermal junction, capillaries in the dermal papillae and vellus hairs / N.M. Israelsen, M. Maria, M. Mogensen [et al.] // *Biomed. Opt. Express*. – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 2240–2265.
363. Tognetti, L. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: a collaboration between

- dermatologists and infectivologists / L. Tognetti, C. Martinelli, S. Berti [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2012. – Vol. 26, №8. – P. 931–941.
364. Tomic–Canic, M. Cutaneous microbiome studies in the times of affordable sequencing / M. Tomic–Canic, G.I. Perez–Perez, M. Blumenberg // *J. Dermatol. Sci.* – 2014. – Vol. 75, № 2. – P. 82–87.
365. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis / M.M. El-Batawy, M.A. Bosseila, H.M. Mahsali, V.S. Hafez // *J. of Dermatol. Science.* – 2009. – № 54. – P. 76-87.
366. Topical tacrolimus for atopic dermatitis / J. Cury Martins, C. Martins, V. Aoki [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – V. 1, № 7. - CD009864.
367. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome / E.A. Grice, H.H. Kong, S. Conlan [et al.] // *Science.* – 2009. – V.324, № 5931. – P.1190–1192.
368. Traub, M. Atopic dermatitis: treating the causes yields success / M. Traub // By Editor1 Posted May 6, 2016 In *Dermatology* 1-3.
369. TSLP–activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand / T. Ito, Y.H. Wang, O. Duramad [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 202. – P. 1213–1223.
370. Valdman-Grinshpoun, Y. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: current fpproaches and future perspectives / Y. Valdman-Grinshpoun, D. Ben-Amitai, A. Zvulunov // *Dermatol. Res. Pract.* – 2012. – P. 9231-34.
371. Valins, W. The expression of toll-like receptors in dermatological diseases and the therapeutic effect of current and newer topical toll-like receptor modulators / W. Valins, S. Amini, B. Berman // *J. Clin. Aesthet Dermatol.* – 2010. – Vol. 3, № 9. – P. 20-29.
372. Varothai, S. Moisturizers for patients with atopic dermatitis / S. Varothai, S. Nitayavardhana, K. Kulthanan // *Asian pacific journal of allergy and immunology.* – 2013. – Vol. 31, № 2. – P. 91-98.
373. Vickery, B.P. Skin barrier function in atopic dermatitis / B.P. Vickery // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 89-93.

374. Wassenaar, T.M. Is a foetus developing in a sterile environment? / T. M. Wassenaar, P. Panigrahi // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2014. – T. 59, № 6. – P. 572–579.
375. Watson, W. Atopic dermatitis / W. Watson, S. Kapur // *Allergy, asthma and clinical Immunology.* – 2011. – Vol. 7. – P. 1492-1497.
376. Watt, F.M. Cell–extracellular matrix interactions in normal and diseased skin / F.M. Watt, H. Fujiwara // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. a005124.
377. Wells, J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli / J.M. Wells // *Microbial cell factor.* – 2011. – Vol. 10. – P. 1–17.
378. Wortsman, X. Sonographic outcomes of cosmetic procedures / X. Wortsman, J. Wortsman // *Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 197, № 5. – P. 910–918.
379. Yaghmaie, P. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis / P. Yaghmaie, C.W. Koudelka, E.L. Simpson // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. - Vol. 131. – P. 428–33.